

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年10 月13 日 (13.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 2005/095042 A1**

(51) 国際特許分類: **B23K 26/12, C07D**  
213/84, G01N 23/20, 1/28

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006695

(22) 国際出願日: 2005 年3 月30 日 (30.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-105375 2004 年3 月31 日 (31.03.2004) JP  
特願2004-158133 2004 年5 月27 日 (27.05.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社  
ニコン (NIKON CORPORATION) [JP/JP]; 〒1008331

東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 Tokyo (JP).  
佐々木 孝友 (SASAKI, Takatomo) [JP/JP]; 〒5650824  
大阪府吹田市山田西2-8-A9-310 Osaka  
(JP). 森 勇介 (MORI, Yusuke) [JP/JP]; 〒5760033 大  
阪府交野市私市8-16-9 Osaka (JP). 高野 和文  
(TAKANO, Kazufumi) [JP/JP]; 〒5650862 大阪府吹田  
市津雲台3-4-A24-404 Osaka (JP). 井上 豪  
(INOUE, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒5600002 大阪府豊中市  
西緑丘3-25-27 Osaka (JP). 松村 浩由 (MAT-  
SUMURA, Hiroyoshi) [JP/JP]; 〒5670805 大阪府茨木  
市橋の内2-7 オークタウン東茨木2-403 Os-  
aka (JP).

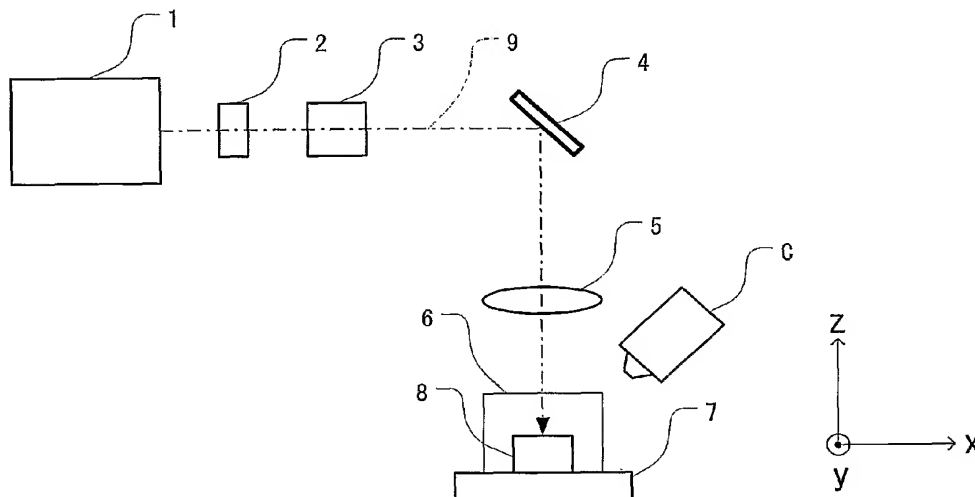
(71) 出願人 および

(72) 発明者: 安達 宏昭 (ADACHI, Hiroaki) [JP/JP]; 〒  
5620045 大阪府箕面市瀬川1-20-17 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: PROCESSING METHOD FOR ORGANIC CRYSTAL, PROCESSING DEVICE FOR ORGANIC CRYSTAL, AND OBSERVING DEVICE FOR ORGANIC CRYSTAL

(54) 発明の名称: 有機結晶の加工方法、有機結晶の加工装置、及び有機結晶の観察装置



(57) Abstract: A short-pulse laser beam (9) emitted from a short-pulse laser beam source (1) is condensed and applied onto an organic crystal (8) stored in a sample container (6) via a shutter (2), an intensity regulating element (3), an irradiation position controlling mechanism (4) and a condensing optical system (5). The sample container (6) is mounted on a stage (7), is able to move in three-dimensional directions of x-axis, y-axis and z-axis in an x-y-z orthogonal coordinates system with z-axis being in an optical axis direction, and can be turned around z-axis. The organic crystal (8) is processed by a short-pulse laser beam condensed and applied onto the surface of the organic crystal (8). Prior to the processing, nitrogen is sprayed over the sample container (6) by a low-temperature gas ejector (C), which is a cooling device, to cool the organic crystal (8) to -150° or lower. This allows us to process a work while fixing it, and can increase a processing efficiency by a short-pulse laser beam used.

(57) 要約: 短パルスレーザ光源1から放出された短パルスレーザ光9は、シャッタ2、強度調整素子3、照射位置制御機構4、集光光学系5を介して、試料容器6中に

[続葉有]

WO 2005/095042 A1



(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北野 博史 (KI-TANO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1008331 東京都千代田区丸の内三丁目 2 番 3 号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 細江 利昭 (HOSOE, Toshiaki); 〒2210822 神奈川県横浜市神奈川区西神奈川一丁目 3 番 6 号 コーポフジ 605 Kanagawa (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

入れられた有機結晶 8 へと集光照射される。試料容器 6 は、ステージ 7 に搭載され、光軸方向を z 軸として、x-y-z 直交座標系で x 軸、y 軸、z 軸の 3 次元方向の移動が可能とされていると共に、z 軸の周りに回転可能となっている。有機結晶 8 の表面に集光照射された短パルスレーザ光により、有機結晶 8 の加工が行われる。加工に先立ち冷却装置である低温ガス噴射装置 C により窒素が試料容器 6 に吹き付けられ、これにより有機結晶 8 が -150℃以下に冷却される。これにより、被加工物を固定した状態で加工でき、かつ使用する短パルスレーザ光による加工効率を高めることができる。

## 明 細 書

有機結晶の加工方法、有機結晶の加工装置、及び有機結晶の観察装置

## 技術分野

本発明は、有機結晶の加工方法に関するものであり、さらに詳しくは、短パルスレーザ光を有機結晶に照射することにより、有機結晶を所望の形状に加工する方法及び装置、さらには、このような有機結晶の加工装置を組み込んだ有機結晶の観測装置に関するものである。

## 背景技術

近年、無機材料の特性を上回る高機能、高性能を有する有機材料の研究が注目され、次世代有機デバイスの開発が行われている。そのためには、新しい有機材料の開発が必要不可欠であり、応用化学などの分野では、新規合成した材料の構造解析により分子立体構造を決定し、その機能を推測する。また、プロテオームと呼ばれるポストゲノム研究が盛んとなり、特に注目されるのが、構造ゲノム科学と呼ばれるタンパク質の3次元構造を解き明かそうとする研究である。タンパク質の構造や機能解析は、病気の治療や創薬に直結し、生命現象の解明につながる成果が期待される。種々の有機材料の構造や機能解析を行う際には、常温ではなく、解析対象を低温に冷却して測定を行う場合が多々存在する。その代表的な例として、有機材料の詳細な立体構造を解析する主要な手段の一つであるX線結晶構造解析が挙げられる。

X線結晶構造解析を適用するためには、解析対象となる有機材料の単結晶が必要であり、高強度のX線照射による有機結晶の損傷を防ぐために、結晶を冷却した状態で測定を実施することがある。特にタンパク質

結晶といった非常に脆い結晶を解析対象にする場合、窒素などの低温ガスによる冷却（ $-150^{\circ}\text{C}$ 以下の極低温）下での結晶構造解析が一般的である。

5 X線結晶構造解析の測定精度は、解析対象となる有機結晶の品質、および結晶周辺の付着物の有無などによって左右される。高精度の測定を行うためには、所望の形状を有する良質な単結晶が必要である。しかしながら、多くの有機材料は、良質な単結晶を得るための結晶化条件および育成条件が確立していないため、結晶の作製が非常に困難である。また、結晶化に成功したとしても、単結晶が得られない、結晶品質に問題  
10 があるなど、目的の測定において支障が生じる。また、結晶周辺に付着している溶液や、結晶を保持する物質などは、測定精度を低下させる原因となる。

したがって、解析対象となる有機結晶をX線結晶構造解析に適した形状に整形する、結晶品質の良好な部分のみを取り出す、あるいは測定に  
15 不要な付着物などを結晶表面から取り除く、といった加工が求められる場合がある。

しかしながら有機材料の結晶は、無機材料の結晶と比べて軟らかくて脆いため、加工時に大きな衝撃を与えると、周辺部にひびや割れなどの損傷を生じる。中でもタンパク質結晶などの生体高分子結晶や超分子化学で扱う巨大高分子結晶は、有機結晶の中でも特に軟らかい部類に属す  
20 るため、取り扱いが非常に難しい。現在用いられている有機結晶の加工手法は、当該結晶との機械的接触を要する加工手法であるが、加工精度などに大きな問題を抱えている。

さらに、上記の機械的な加工手法は、常温下での加工を前提としたものであり、被加工物が凍結した低温状態下での加工は適応が非常に困難  
25 であった。そのため、これまで有機結晶を低温状態に冷却した後で加工

の必要性が生じた場合、一旦常温に戻して加工を施すしか対処法がなかった。しかしながら、加工を行うために、低温から常温へ、また、常温から低温へという大きな温度変化を何度も与えることによって、有機結晶に損傷が発生したり、非可逆的な構造の変化を生じたりすることがあり、所望の測定を実施できなくなる場合があった。

#### 発明の開示

本発明者等は、高分子結晶の機械的な加工における問題点を解決するものとして、紫外短パルスレーザー光を照射することにより高分子結晶を加工する方法を発明し（以下「先願発明」という）、特願 2003-320190 号、特願 2004-19516 として特許出願している。

この先願発明の方法は、紫外短パルスレーザー光は、その波長が短いために光子エネルギーが高く、高分子結晶の化学結合を直接切断する加工が可能であることに着目したものであり、広く使用されている炭酸ガスレーザーや YAG レーザを用いた加工とは、その加工原理が根本的に異なるものである。すなわち、炭酸ガスレーザーや YAG レーザを用いた加工は、レーザー光照射部における発熱による溶解を利用して切断を行うものであり、切断面が熱によるダメージを受けるという問題を有している。それに対して、先願発明においては、高分子結晶の化学結合を直接切断する加工であるので、熱による影響が遥かに少ない高精度で平滑な加工が達成できる。

しかしながら、先願発明においては常温下での加工を前提としたものであり、低温状態における X 線結晶構造解析などを行う際に、冷却後に加工の必要性が生じた場合、被加工物を一旦常温に戻さなければならないという問題点があった。また、加工方法によっては以下のような問題があった。第 1 は、被加工物を液体中や液体膜によって保持した状態で加

工しようとした場合、加工中に被加工物が動く場合があり、加工面が予想したものとならない場合があることである。第2は、被加工物の周りに液体が付着している場合、短パルスレーザー光の照射によって、付着している液体が動いたり、他の部分にあった液体が回りこんでくることで、

5 被加工物上のレーザー光照射位置や照射強度が変化したりする場合があることである。さらに、付着している液体にレーザー光が吸収される場合は、レーザーアブレーションによって照射部分の液体は除去されても、除去された部分に他の部分にあった液体が回り込んでくると次々に新しい液体を除去しなければならず、レーザー光による加工の効率を下げる場合がある

10 ことである。

本発明はこのような事情に鑑みてなされたもので、先願発明を改良し、冷却された被加工物に大きな温度変化を与えることなく、固定した状態で加工でき、かつ加工効率を高めた有機結晶の加工方法及び加工装置を提供することを課題とする。さらには、この加工装置を組み込み、迅速

15 に有機結晶の観測を行うことができる有機結晶の観測装置を提供することを目的とする。

前記目的を達成するための第1の発明は、有機結晶を、短パルスレーザー光の照射により加工する方法であって、前記有機結晶の被加工部分を低温に冷却した状態で加工を行うことを特徴とする有機結晶の加工方法

20 である。

本発明においては、有機結晶の加工に際し、有機結晶の被加工部分を低温に冷却した状態で加工を行うようにしている。本明細書及び特許請求の範囲でいう「低温」とは、被加工物が凍結する温度範囲、又は、被加工物を保持する物質が加工の際に変形したり位置変動したりすることが

25 無い程度に硬化する温度範囲のことを示す。したがって、低温に冷却した状態は、被加工物および被加工物を保持する物質の種類に応じて適当

に決定することができる。

このようにすると、有機結晶の表面に液体が付着しているような場合、特に有機結晶を液体中に保持して加工を行うような場合でも、当該液体を共に冷却して凍結させることで、短パルスレーザ光照射による液体の移動が抑制され、高い精度で加工を行うことが可能となる。また、付着している液体が照射レーザ光を吸収する場合にも、除去された液体部分に他の部分から液体が回りこんでくることが少なくなり、短パルスレーザ光の液体による吸収が少なくなって、加工効率が向上する。

また、例えば低温に冷却した状態において有機結晶の何らかの観測を行う場合、結晶温度を観測時の温度近辺に維持したまま加工を行うことにより、当該有機結晶に低温と常温間の温度サイクルを与えることなく観測と加工を繰り返すことが容易になり、大きな温度変化に伴う有機結晶の損傷や構造変化の影響を回避することが可能となる。

さらに、有機結晶が水分を含有するような材料であった場合、低温凍結状態で加工することにより、乾燥による結晶の変性などの問題を回避することも容易となる。

被加工物に照射するレーザ光としては、連続光を用いた加工は被加工物への熱の蓄積効果が大きくなるため、短パルス光であることが望ましい。短パルスレーザ光とは、低温に冷却された被加工物がレーザ照射による温度上昇によって変性・融解したり、被加工物を保持する物質がレーザ照射による温度上昇によって変形したり位置変動を発生するようなことがないようなパルス幅とパルス間隔を有するレーザ光のことを示す。

なお、本明細書及び特許請求の範囲でいう「有機結晶」には、有機低分子結晶の他、樹脂、タンパク質、糖類、脂質、および核酸をはじめとする有機高分子材料や有機超分子錯体の結晶が含まれる。

前記目的を達成するための第2の発明は、有機結晶を、短パルスレー

ザ光の照射により加工する方法であって、前記有機結晶とそれを保持する物質の被加工部分とを低温に冷却した状態で加工を行うことを特徴とする有機結晶の加工方法である。

5 本発明においては、有機結晶の被加工部分のみならず、それを保持する物質の被加工部分を低温に冷却した状態で加工を行う。よって、前記第 1 の発明の作用効果に加え、加工中に被加工物が動かないようにすることができ、目標とする加工面に沿った加工ができるようになる。本発明は被加工物を常温では液体である物質により保持するときに特に好ましい。

10 前記目的を達成するための第 3 の発明は、前記第 1 の発明、第 2 の発明であって、前記低温に冷却した状態が、0℃以下であることを特徴とするものである。

被加工部分の好ましい冷却温度は、有機結晶の種類や使用目的などによって変化するため一概には決定できないが、本発明が有効な有機結晶  
15 は、結晶中あるいは結晶を保持する部分の被加工部分中に水分を有することが多いため、好ましい温度範囲として、水が凍結する 0℃以下を採用することができる。

前記目的を達成するための第 4 の発明は、前記第 1 の発明から第 3 の発明のいずれかであって、前記有機結晶の被加工部分、又は前記有機結  
20 晶とそれを保持する物質の被加工部分を低温に冷却する手法が、前記冷却する部分を含む部分に、直接又は間接的に低温ガスを吹き付ける方法であることを特徴とするものである。

前記第 1 の発明、第 2 の発明においては、有機結晶の被加工部分、又は有機結晶とそれを保持する物質の被加工部分の冷却状態を維持させる  
25 方法については特に制限をしておらず、どのような方法でも良いが、低い冷却温度を容易に得るためには、低温ガスを吹き付けて冷却を行うこ



とが好ましい。「間接的に」とは、例えば被加工部分を収納する容器に吹き付けることをいう。

前記目的を達成するための第5の発明は、前記第4の発明であって、  
5 前記低温ガスが、窒素ガスあるいはヘリウムガスのいずれかであることを特徴とするものである。

加工した結晶に対して何らかの観測を行う場合は、加工時の結晶温度が観測時の結晶温度に近いことが望ましい。低温度で有機結晶の観測などを行う際には、窒素あるいはヘリウムを用いた低温ガスを吹き付けて  
10 得られる温度に設定することが多い。そこで、前記有機結晶の被加工部分、又は前記有機結晶とそれを保持する物質の被加工部分を低温に冷却するための低温ガスとして、観測時に用いる低温ガスと同一である窒素ガスあるいはヘリウムガスを用いることが好ましい。窒素ガスを用いる場合には被加工部分の好ましい冷却温度は $-200^{\circ}\text{C} \sim -150^{\circ}\text{C}$ とな  
15 る。また、ヘリウムを用いた極低温ガスを吹き付けて超低温度下の観測を行う場合もあり、その際には観測温度に近い $-270^{\circ}\text{C} \sim -250^{\circ}\text{C}$ が望ましい。

前記目的を達成するための第6の発明は、前記第1の発明から第5の発明のいずれかであって、前記有機結晶が、有機低分子、有機超分子錯  
20 体、樹脂、タンパク質、糖類、脂質、および核酸のうち、少なくとも一つの結晶であることを特徴とするものである。

これらの材料からなる有機結晶は、もろいものが多く、少しの剪断力を受けただけでも全体が破壊されやすい。また、大きな温度変化を何度  
も与えると結晶構造が変化し、損傷を受けることが多い。よって、前記  
25 第1の発明から第6の発明を応用すると、特に効果のある材料である。

前記目的を達成するための第7の発明は、前記第1の発明から第6の

## 8

発明のいずれかであって、加工形態が、前記有機結晶表面からの加工であることを特徴とするものである。

パルスレーザを用いる加工形態の一つとして、対象物内部の加工が挙げられる。これは、例えばパルス尖頭値が極めて高いフェムト秒オーダー

5 (1 ピコ秒未満) のパルス光を用いることにより可能であることが知られている。フェムト秒パルス光を加工対象物の内部に集光すると、加工対象物が照射光の波長において透明 (線形吸収を持たない) でも、集光点においてエネルギーが吸収されて加工が可能である。しかしながら、有機結晶などの脆い材料を対象にする場合には、内部加工時における衝  
10 撃により対象物の破損を招く場合がある。したがって、加工は表面側からのみ行われるようにすることが好ましい。表面からの加工形態としては、例えば、切断、部分的除去、穿孔、改質、粉碎等が考えられる。

前記目的を達成するための第 8 の発明は、前記第 1 の発明から第 7 の発明のいずれかであって、前記短パルスレーザ光の波長が前記有機結晶  
15 の短波長側の吸収端よりも短いことを特徴とするものである。

前記短パルスレーザ光の波長が被加工物である有機結晶の短波長側の吸収端よりも短く、有機結晶が線形吸収を有する短パルスレーザ光を用いることにより、結晶表面からの加工を確実に達成することができる。

前記目的を達成するための第 9 の発明は、前記第 1 の発明から第 8 の  
20 発明のいずれかであって、前記短パルスレーザ光の波長が 400nm 以下であることを特徴とするものである。

紫外光はその波長が短いために光子エネルギーが高く、有機結晶の化学結合を直接切断する加工が可能である。レーザ加工用の光源として広く用いられている炭酸ガスレーザ (波長 10.6  $\mu\text{m}$ ) や YAG レーザ (波  
25 長 1.06  $\mu\text{m}$ ) などによる加工は熱的な加工であり、レーザ光照射時に被加工物は大きな温度上昇を生じる。熱変性の回避が求められる材料を加

工する場合においては、これら赤外光のレーザによる加工は不適である。すなわち、好ましい短パルスレーザ光とは、その照射による加工の大半を、有機結晶の化学結合を直接切断して蒸散させることによって行わせることができるエネルギーを有するものであり、被加工物である有機結晶によって、その波長の最大値は異なる。その加工の大半を熱による融解によって行うようなものは含まれない。したがって、本発明における低温冷却は、レーザ光照射時における発熱効果の抑制を目的とするものではない。

有機材料中にはC-N結合が存在することが多いので、このような場合、C-N結合を切断するためには、照射する紫外短パルスレーザ光の波長は、400nm以下であることが好ましい。又、C-C結合を確実に切断することを考えると波長は340nm以下であることが望ましい。特に、有機材料がタンパク質である場合は、線形吸収を有する300nm以下の波長が好適である。

エネルギー的には紫外短パルスレーザ光の波長の下限を特に制限する必要は無いが、190nm未満となると大気中の酸素による吸収が多くなるので、190nm以上であることが好ましい。又、現在、容易に入手できる光学素子は、波長150nm未満の光を透過しないため、150nm以上の紫外短パルスレーザ光を使用することが好ましい。

この紫外短パルスレーザ光照射による加工は、基本的には分子結合を光子エネルギーにより切断し蒸散させるものであるもので、加工中に加工面に大きな剪断力が働かない。この優れた性質により、有機結晶のような非常にもろい材料でも、壊すことなく加工し、きれいな加工面を得ることができる。

前記目的を達成するための第10の発明は、前記第1の発明から第9の発明のいずれかであって、前記紫外短パルスレーザ光のパルス幅が

100ns 以下であることを特徴とするものである。

被加工物によっては、紫外短パルスレーザ光のパルス幅が 100ns を超えると、発熱による悪影響を無視できなくなることがあるので、パルス幅を 100ns 以下とすることが好ましい。

- 5 前記目的を達成するための第 1 の発明は、前記第 1 の発明から第 10 の発明のいずれかであって、前記短パルスレーザ光の 1 パルス当たりのエネルギー密度が  $1\text{mJ}/\text{cm}^2$  以上であることを特徴とするものである。

- 短パルスレーザ光による加工過程においては、照射する短パルスレーザ光 1 パルスあたりのエネルギー密度（フルエンス）によって加工特性が大きく左右される。一般に、レーザ光 1 パルスあたりの加工量（加工レート）はフルエンスに対して線形性を示さない。フルエンスが小さすぎる場合は、たとえ化学結合を切断したとしてもその後の蒸散が不十分となり、適切な加工を施すことができない。すなわち、加工を起こすためにはある閾値以上のフルエンスが必要である。閾値以上のフルエンスにおいては、フルエンスの増加に伴って加工レートが増加していく。したがって、良好な加工特性を得るためには、照射される前記短パルスレーザ光のフルエンスを適切に調整することが望ましい。

- 前記の好適なフルエンスは、照射光に対する被加工物の吸収係数に依存する。吸収係数が高いほど単位体積あたりに多くの光子が吸収されて効率的に化学結合が切断されるため、加工可能の閾値となるフルエンスの値は小さくなる。有機結晶の吸収係数は、材料によって、また、波長によって大きく変化するので、前記の好適なフルエンスは一概には決定できないが、400nm 以下の波長範囲では  $1\text{mJ}/\text{cm}^2$  以上のフルエンスを採用できる。前記適切なフルエンスにおいて短パルスレーザ照射を実施することにより、レーザ光 1 パルスあたりに被加工物表面から深さ 1 nm 以上の領域にわたって加工の影響を及ぼすことが可能であ

る。

前記目的を達成するための第 1 2 の発明は、有機結晶を加工する有機結晶の加工装置であって、短パルスレーザと、前記短パルスレーザから放出される短パルスレーザ光を、被加工物である有機結晶に導き、当該  
5 有機結晶の被加工場所に照射させる光学系と、前記光学系と前記有機結晶の相対位置を変化させる機構と、前記被加工物を低温に冷却する手段を有することを特徴とする有機結晶の加工装置である。

本発明においては、光学系と有機結晶の相対位置を変化させる機構を使用して、短パルスレーザ光を有機結晶の被加工場所に照射し、光学系  
10 と有機結晶の相対位置を変化させながら、所定の形状に有機結晶を加工することが可能となる。そして、被加工物を冷却する手段を有しているので、前記第 1 の発明、第 2 の発明に代表される手法により被加工物の加工を行うことができる。

前記目的を達成するための第 1 3 の発明は、前記第 1 2 の発明であって、前記被加工物の冷却状態を維持する手段が、前記有機結晶の被加工位置において、前記有機結晶又はその保持容器に低温ガスを吹き付ける手段であることを特徴とするものである。

本発明においては、装置内で前記第 4 の発明を実施しながら加工を行うことができる。

20 前記目的を達成するための第 1 4 の発明は、前記第 1 2 の発明であって、前記被加工物の冷却状態を維持する手段が、前記有機結晶の被加工位置において、前記有機結晶又はその保持容器を収納する冷却容器であることを特徴とするものである。

本発明においては、冷却容器に有機結晶又はその保持容器を収納して  
25 冷却して加工を行うことができる。

前記目的を達成するための第 1 5 の発明は、前記第 1 2 の発明から第

1 4 の発明のいずれかであって、前記短パルスレーザ光が照射される位置を、前記有機結晶と同時に観測する観測装置、又は測定する測定装置を有することを特徴とするものである。

5 本発明においては、短パルスレーザ光が集光される位置を、有機結晶と同時に観察又は測定することができるので、有機結晶のどの場所に短パルスレーザ光が照射されているのかを観察又は測定することができ、これにより、所望の加工を行うことが容易となる。

前記目的を達成するための第 1 6 の発明は、前記第 1 5 の発明であって、前記観測装置、又は測定装置が可視光を用いた光学的観測装置又は  
10 光学的測定装置であり、これら観測装置、測定装置は、前記光学系と機械的に固定された関係にあり、前記観測装置、測定装置の基準点と、前記短パルスレーザ光が照射される位置が一致しており、前記観測装置、測定装置の基準点位置を観測又は測定することにより、間接的に、前記短パルスレーザ光が照射される位置を観測又は測定する機能を有すること  
15 とを特徴とするものである。

照射されるレーザ光が紫外短パルスレーザ光である場合、特殊の光変換装置又は光検出器を使用しないと、その照射位置を観察又は測定することができず、被加工物のどの点に照射されているのかが判別できない。そこで、本発明においては、観測装置、測定装置側に基準点（通常 3 次元）を設け、その基準点に紫外短パルスレーザ光が集光するようにし、  
20 その基準点を被加工物と同時に観測するようにしている。よって、可視光により被加工物上の紫外短パルスレーザ照射位置を知ることができる。基準位置は、例えば、観測装置、測定装置の光軸と垂直な 2 次元方向には目盛り線を設けて基準位置とし、光軸方向では合焦位置を基準位置と  
25 することができる。

前記目的を達成するための第 1 7 の発明は、前記第 1 1 の発明から第

1 6 の発明のいずれかの有機結晶の加工装置が組み込まれていることを特徴とする有機結晶の観測装置である。

低温状態において有機結晶の観測を行う場合、加工のために常温に戻す操作を行うと、大きな温度変化によって有機結晶が損傷したり、構造が変化したりするときがある。本発明においては、有機結晶の観測手段に、本発明の有機結晶の加工装置を組み込み、加工前後において観測対象に対して大きな温度変化を与えることなく、迅速に観測を行うことができる。

前記目的を達成するための第 1 8 の発明は、前記第 1 7 の発明であって、観測装置が X 線結晶構造解析装置であることを特徴とするものである。

X 線結晶構造解析装置は、有機結晶の構造解析に最も良く用いられている観測装置の一つであり、これに本発明の有機結晶の加工装置を組み込み、加工が終わったらすぐに観測を行うことができ、有機結晶の構造解析を正確に行うことができる。X 線回折装置の他に、電子線回折装置や中性子線回折装置といった観測装置にも本発明の有機結晶の加工装置を組み込むことが可能である。

なお、本明細書及び特許請求の範囲でいう「X 線結晶構造解析装置」には、シンクロトロン放射光を用いた構造解析装置が含まれる。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の実施の形態の 1 例である有機結晶の加工装置の概要図である。

図 2 は、卵白リゾチーム水溶液 (1mg/ml) の紫外域における吸収係数を示す図である。

図 3 は、高調波発生回路の例を示す図である。

図 4 は、有機結晶の被加工物を加工する状態の例を示す図である。

図 5 は、有機結晶の加工の例を示す図である。

図 6 は、短パルスレーザシステムと光学顕微鏡と組み合わせて使用するようにした例を示す図である。

5 図 7 は、短パルスレーザシステムと光学顕微鏡と組み合わせて使用するようにした例を示す図である。

図 8 は、X線結晶構造解析装置に、有機結晶の加工装置を組み込んだ例を示す図である。

10 図 9 は、本発明の第 1 の実施例において P E P C 結晶を切断した前後の状態を示す図である。

図 10 は、本発明の第 2 の実施例において A c r B 結晶を切断した前後の状態を示す図である。

図 11 は、本発明の第 3 の実施例において卵白リゾチーム結晶を加工した前後の状態を示す図である。

15

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施の形態の例を、図を用いて説明する。図 1 は本発明の実施の形態の 1 例である有機結晶の加工装置の概要図である。短パルスレーザ光源 1 から放出された短パルスレーザ光 9 は、シャッタ 2、  
20 強度調整素子 3、照射位置制御機構 4、集光光学系 5 を介して、試料容器 6 中に入れられた有機結晶 8 に集光照射される。試料容器 6 は、ステージ 7 に搭載され、光軸方向を z 軸として、x - y - z 直交座標系で x 軸、y 軸、z 軸の 3 次元方向の移動が可能とされていると共に、z 軸の周りに回転可能となっている。また、より多様な加工形状を可能にした  
25 い場合は、z 軸に加えて、x 軸又は y 軸の周りに回転可能とする構成にしてもよい。有機結晶 8 の表面に集光照射された短パルスレーザ光によ



り、有機結晶の加工が行われる。加工に先立ち冷却装置である低温ガス噴射装置 C より窒素が試料容器 6 に吹き付けられ、これにより有機結晶 8 が  $-150^{\circ}\text{C}$  以下に冷却される。

有機結晶の中には、上述したように C-N 結合を有するものがあり、  
5 それらの結晶中の C-N 結合を切断して加工を行うためには、使用するレーザ光の波長は  $400\text{nm}$  以下であることが好ましい。一方、レーザ光の照射に必要となる各種光学素子は、波長  $150\text{nm}$  未満の光を効率的に透過しないため、波長  $150\text{nm}$  未満のレーザ光を用いることは好ましくない。したがって、照射するレーザ光の好ましい波長範囲は  $150\text{nm}$  以上  $400\text{nm}$  以下である。また、C-C 結合を確実に切断することを考えると波長は  $340\text{nm}$  以下であることが望ましい。一方、レーザ光の波長が  $190\text{nm}$  未満となると、大気中の酸素による吸収が存在するために空気中のレーザ光の伝播が難しくなるという問題点が生じる。即ち、より好ましい紫外短パルスレーザ光の波長は  $190\text{nm}$  以上  $340\text{nm}$  以下の範囲  
10 となる。

有機材料による光の吸収を、タンパク質を例に挙げて説明する。図 2 に代表的なタンパク質であるニワトリ卵白リゾチーム水溶液 ( $1\text{mg/ml}$ ) の紫外光領域における吸収係数を示す。 $300\text{nm}$  以下で吸収が増加しはじめ、まず  $270\text{nm}\sim 280\text{nm}$  付近にピークを持ち、一旦  $250\text{nm}$  付近でやや  
20 吸収が小さくなった後、より短波長になると急激に吸収が大きくなる。

波長が  $300\text{nm}$  以下の範囲では照射光がタンパク質分子中の結合に大きな影響を与え、しかも結晶内部まで浸透せずに表面層で効率的に吸収されるため、光の照射された表面部分でのみ分解が進み、周辺部位への影響の少ない加工が可能となる。すなわち、タンパク質材料における、  
25 さらに好ましい短パルスレーザ光の波長は  $300\text{nm}$  以下となる。照射するレーザ波長の違いによるタンパク質結晶加工特性の変化は、先

願発明の中で実施例を挙げており、加工特性の変化は低温に冷却した状態であっても 0 同じである。

使用可能なガスレーザの例として、F<sub>2</sub> レーザ、ArF エキシマレーザ、KrF エキシマレーザ、XeCl エキシマレーザ、XeF エキシマレーザ等が  
5 挙げられる。また、レーザ光の高調波を使用する例として、Nd:YAG レーザの第 3 高調波、第 4 高調波、第 5 高調波、第 6 高調波、Nd:YVO<sub>4</sub> レーザの第 3 高調波、第 4 高調波、第 5 高調波、第 6 高調波、Ti:S レーザの第 2 高調波、第 3 高調波、第 4 高調波、第 5 高調波、エルビウム添加ファイバーレーザの第 4 高調波、第 5 高調波、第 6 高調波、第 7 高調  
10 波、第 8 高調波、イットリビウム添加ファイバーレーザの第 3 高調波、第 4 高調波、第 5 高調波、第 6 高調波、Ar イオンレーザの第 2 高調波、第 3 高調波なども使用できる。

これらの高調波発生回路は周知のものであるが、その一例を図 3 を用いて説明する。これは、波長 193nm の光を発生させる固体レーザ装置  
15 であり、波長 1547nm の半導体レーザの光を、ファイバーアンプや半導体アンプなどで増幅し、その増幅した 1547nm の基本波を、波長変換光学系により第 8 高調波に波長変換し 193nm の光を得るものである。半導体レーザやファイバーアンプ等の光増幅部分の説明はここでは説明しないが、例えば特開 2000-200747 号公報等に記載されて公知  
20 となっている。

図 3 では、ファイバーアンプ等で増幅された基本波が波長変換結晶  
101 に入射し、基本波の一部の光が第 2 高調波に波長変換される。波長変換結晶 101 としては、LBO (LiB<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)、PPLN (Periodically Poled LiNbO<sub>3</sub>)、PPKTP (Periodically Poled KTiOPO<sub>4</sub>) などある。

25 波長変換結晶 101 から射出した基本波と第 2 高調波は、波長変換結晶 102 に入射し、基本波と第 2 高調波の一部が第 3 高調波に波長変換され

る。波長変換結晶 102 としては、LBO、PPLN、PPKTP などがある。

波長変換結晶 102 から射出した基本波と第 2 高調波と第 3 高調波の光は、ダイクロイックミラー 331 に入射し、基本波と第 2 高調波は透過し、第 3 高調波は反射される。ダイクロイックミラー 331 を透過した第 2 高調波はダイクロイックミラー 332 で反射され、波長変換結晶 103 に入射し第 2 高調波の一部が第 4 高調波に波長変換される。波長変換結晶 103 としては、LBO、PPLN、PPKTP などがある。

波長変換結晶 103 から射出した第 4 高調波は、ダイクロイックミラー 333 で反射され、ダイクロイックミラー 331 およびミラー 304 で反射されてダイクロイックミラー 333 を透過した第 3 高調波とほぼ同軸になり、波長変換結晶 104 に入射し、第 3 高調波と第 4 高調波の一部が第 7 高調波に波長変換される。波長変換結晶 104 としては、BBO ( $\beta\text{-BaB}_2\text{O}_4$ ) などがある。

波長変換結晶 104 から射出した第 7 高調波はダイクロイックミラー 334 で反射され、ダイクロイックミラー 331、332 を透過してミラー 301、302、303 で反射されて、ダイクロイックミラー 334 を透過した基本波とほぼ同軸になり、波長変換結晶に 105 に入射する。そして、基本波と第 7 高調波の一部が、第 8 高調波である 193nm の光に波長変換される。波長変換結晶 105 としては、LBO、CLBO ( $\text{CsLiB}_6\text{O}_{10}$ )、BBO などあるが、これらに限定されない。

なお、図 3 に示す光学系では、レンズや波長板の記載を省略しているが、実際の光学系では所望の場所に配置されている。この光学系の一部を使用すれば、第 2 高調波、第 3 高調波、第 4 高調波、第 7 高調波をも形成することができる。第 5 高調波、第 6 高調波を形成する回路は別にあるが、公知であるので説明を省略する。又、図 3 に示す光学系は、図 1 に示す短パルスレーザ光源 1 の一部とされている。

被加工物に照射するレーザ光は、連続光ではなく、短パルス光であることが望ましい。連続光によるレーザ加工は基本的に熱加工であり、前述の理由により発熱による損傷が問題となる有機結晶の加工には適していない。また、パルス光のパルス時間幅は短いことが好ましく、定量的

5  に書くと、半値全幅 100ns 以下であることが好ましい。100ns を超えると、発熱による悪影響を無視することができない場合がある。さらに好ましくは、100fs 以上 10nm 以下のパルス幅であり、いわゆるナノ秒パルスレーザ、ピコ秒パルスレーザ、フェムト秒パルスレーザがこれに相当する。

- 10  短パルスレーザ光による加工の過程においては、照射する短パルスレーザ光 1 パルスあたりのエネルギー密度（フルーエンス）によって加工特性が大きく左右される。一般に、短パルスレーザ光 1 パルスあたりの加工量（加工レート）はフルーエンスに対して線形応答を示さない。フルーエンスが小さすぎる場合は、たとえ化学結合を切断したとしてもその後の蒸散が不十分となり、加工を施すことができない。すなわち、短
- 15  パルスレーザ光による加工を起こすためにはある閾値以上のフルーエンスが必要である。閾値以上のフルーエンスにおいては、フルーエンスの増加に伴って加工レートが増加していく。したがって、良好な加工特性を得るためには、照射される前記短パルスレーザ光のフルーエンスを適切に調整しなければならない。
- 20

前記の好適なフルーエンスは、照射光に対する被加工物の吸収係数に依存する。吸収係数が大きいほど単位体積あたりに多くの光子が吸収されて効率的に化学結合が切断されるため、加工閾値となるフルーエンスの値は小さくなる。図 2 に一例を示したように、有機材料の吸収係数は

25  波長によって大きく変化するので、前記の好適なフルーエンスは照射光の波長によって異なる。また、有機材料の種類によっても吸収係数は大

大きく異なるため、好適なレーザ光の波長の範囲は、有機材料の種類によって変化する。

生体高分子材料の結晶については、150nm 以上 210nm 未満の波長範囲における好ましいフルーエンスは、 $1 \text{ mJ/cm}^2$  以上、210nm 以上 5 240nm 未満の波長範囲では  $10 \text{ mJ/cm}^2$  以上、240nm 以上 300nm 未満の波長範囲では、 $100 \text{ mJ/cm}^2$  以上、300nm 以上 400nm 以下の波長範囲では  $1 \text{ J/cm}^2$  以上が採用できる。

前記適切なフルーエンスにおいて短パルスレーザ光照射を実施することにより、紫外短パルスレーザ光 1 パルスあたりに結晶表面から深さ 1 10 nm 以上の領域にわたって加工の影響を及ぼすことが可能である。

短パルスレーザ光は単発で照射しても、あるいは複数発を繰り返し照射してもよい。複数発のパルスの照射を行う場合の加工速度は、パルス繰り返し周波数によって変化する。繰り返し周波数が小さくなりすぎると高い加工速度が得られない。一方、繰り返し周波数が大きくなりすぎると発熱による悪影響が生まれる可能性がある。加工速度と加工特性の両立という観点から、1 Hz 以上 10MHz 以下のパルス繰り返し周波数が好適である。したがって、短パルスレーザ光パルスを被加工物の同一箇所を複数発照射する場合、同一箇所を照射される光パルスの時間間隔は 100ns 以上となる。また、加工中に適宜パルス繰り返し周波数を変化させることも 20 可能である。

複数発のパルスレーザ光を繰り返し照射する場合、照射するパルスの数は、加工目的に応じて自由に設定できる。したがって、合計の照射時間は特に制限されない。

有機結晶への照射パルス数は短パルスレーザ光源 1 と有機結晶 8 の間に設置されたシャッタ 2 により制御することが可能である。各加工目的に必要となる数の光パルスのみを有機結晶に照射することにより、より

好ましい加工状態を達成できる。

有機結晶への照射光強度は強度調整素子 3 により調整することが可能である。この手段としてはポラライザーと半波長板の組み合わせなどがある。複数発のパルス光を照射することによってレーザスポット径より

5 も大きい面積の加工を行う場合などは、レーザスポット位置を被加工物に対し相対移動させながら加工を行う。第 1 の方法は、ステージ 7 を適宜移動させることである。第 2 の方法は、照射位置制御機構 4 を用いて、有機結晶 8 上におけるレーザスポット位置を光軸に垂直な方向に走査する方法であり、照射位置制御機構 4 は、ガルバノミラー、ポリゴンミラー、音響光学偏向器などがある。前記 2 つの方法を同時に採用してレーザスポット位置と有機結晶 8 の位置を共に移動させることも可能である。レーザスポット位置を有機結晶 8 に対し相対移動させながら加工を行う場合、その相対速度は照射光の繰返し周波数、被加工物の吸収係数などに応じて適宜設定できる。

15 短パルスレーザ光に対して被加工物を相対的に回転させながら前記加工を行う場合、ステージ 7 を回転させることにより、被加工物を回転させながら加工を行うことができる。好ましい相対回転速度は照射光の繰返し周波数、有機結晶の吸収係数などに依存する。

レーザスポット位置を被加工物に対し相対的に移動および回転させる  
20 ことで、多様な加工形状を達成することができる。特に、円筒面および球面を有する形状に加工する際の、具体的な移動および回転方向と得られる加工形状の例を、図 1 のように  $x-y-z$  直交座標系で  $z$  軸方向から短パルスレーザ光を有機結晶に照射する場合をもとに説明する。

第 1 の方法としては、有機結晶 8 を  $z$  軸に対して回転させながら、短  
25 パルスレーザ光を固定した状態で照射することである。第 2 の方法としては、有機結晶 8 は固定した状態で、照射位置制御機構 4 を用いて、有

機結晶 8 上におけるレーザスポット位置を  $x$   $y$  面内で円状に走査しながら、短パルスレーザ光を照射することである。これら第 1 の方法又は第 2 の方法を用いることにより、 $z$  軸方向を回転中心軸とする円筒面を形成することができる。

- 5      第 3 の方法としては、ステージ 7 を  $x$  軸、 $y$  軸に適宜移動させながら、短パルスレーザ光を固定した状態で照射することである。第 4 の方法としては、有機結晶 8 上におけるレーザスポット位置を  $x$   $y$  面内で適宜移動させながら、短パルスレーザを照射することである。これら第 3 の方法又は第 4 の方法を用いることにより、 $x$  軸あるいは  $y$  軸方向を回転中心軸とする部分的な円筒面、又は部分的な球面を形成することができる。
- 10      第 5 の方法としては、上記第 1 の方法から第 4 の方法のいずれかに、有機結晶 8 を  $x$  軸または  $y$  軸に対して回転させる動作を加えたものである。第 5 の方法を用いることにより、球面を形成することができる。

- 15      第 3 の方法および第 4 の方法では、有機結晶 8 におけるレーザ照射面と反対側の面の加工ができないため、部分的な球面までしか形成できないが、有機結晶 8 を  $x$  軸または  $y$  軸に対して回転させる動作を加えることにより、被加工物の全面にわたって球面を形成することが可能となる。

- 20      上記のすべての方法においては、有機結晶 8 とレーザスポット位置を固定した状態で短パルスレーザ光を所定時間照射し、短パルスレーザ光の照射を止めて被加工物を相対移動および回転するという一連の工程を交互に繰り返して行ってもよい。また、複数の方法を併用してもよい。

- 25      なお、上記の操作方法と得られる加工形状は、本加工装置を用いて実施可能な加工形状の例の一部であり、並進移動と回転移動を適宜組み合わせることによって、平面および非球面の曲面を有する多様な加工形状を達成することができる。

短パルスレーザ光 9 は結像光学系を用いることにより、有機結晶上に

点状あるいは線状などに集光することができる。被加工物表面におけるレーザ光のスポット径は、被加工物の種類や形状、加工目的によって適宜変更できる。使用する集光光学系 5 は照射光用の反射鏡、照射光を効率的に透過させることのできるレンズおよびプリズム、などのいずれでもよい。

光ファイバーを用いて短パルスレーザ光 9 を伝搬させることも可能である。光ファイバーは使用するレーザ光を効率よく透過する材料であること、導入する光により破壊されない強度を持つこと、が必要とされる。光ファイバーの形状は中空であってもよい。光ファイバーからの出力光を直接被加工物に照射することも可能であるほか、一旦レンズなどで集光して被加工物に照射することもできる。

被加工物となる有機結晶の中には、タンパク質結晶のように、結晶中に水を含有するなど、乾燥に弱い材料がある。この場合、乾燥による変性や損傷を防ぐため、常温時における加工時における好ましい結晶の状態としては、結晶育成溶液中や保存液中に配置された状態、密閉された容器中に配置された状態などが挙げられた。一方、本発明では、低温ガス噴射装置 C より噴射される窒素により低温凍結状態となっているため、結晶中の水分が蒸発することがなく、乾燥による問題を回避することができる。

図 4 に、乾燥に弱く、常温では液体中にて安定して存在する有機結晶の被加工物を加工する状態の例を示す。なお、以下の (a) ~ (c) に示すように有機結晶を保持した場合、さらにこれらを保持装置ごと試料容器に入れてレーザ光照射を行うこともある。

(a) は、液体中に存在する有機結晶をループで掬って表面張力により液体を薄膜化し、その上で有機結晶に直接短パルスレーザ光を照射して加工を行う方法である。この状態で、このループを低温下に置くと、



薄膜化した液体と有機結晶が冷却され凍結する。この状態で矢印で示すようにレーザ光を照射して加工を行う。

この場合には、有機結晶が表面張力という非常に弱い力で拘束されているだけなので、凍結させない状態で加工を行おうとすると、加工の際に発生する蒸散物が放出される際の微弱な力により被加工物である有機結晶が揺れて加工面が予定どおりにならず、かつ加工面が溶液の部分まで到達すると液体薄膜が破断する恐れがある。又、有機結晶の表面に液体が付着している場合には、有機結晶を凍結させないで加工を行うと、付着している液体の移動により所望の加工を達成できない場合がある。

10 しかし、凍結させて加工を行うことにより、このような問題を解決することができる。

(b) は、短パルスレーザ光を効率よく透過させるキャピラリ中に有機結晶を収納し、キャピラリを通して、有機結晶に短パルスレーザ光を照射して加工を行う方法である。この場合も、有機結晶の表面に液体が付着していると、有機結晶と表面の液体を冷却させないで加工を行うと、液体の移動により有機結晶を効率よく加工することが難しい場合があるが、結晶表面の液体を凍結させて加工を行うことにより、このような問題を解決することができる。

20 (c) は、ガラス基板の上に液滴を形成し、その上に有機結晶を浮かべて、有機結晶に短パルスレーザ光を照射して加工を行う方法である。この場合には、有機結晶が液滴の上に浮かんでいるだけなので、液滴を凍結させない状態で加工を行おうとすると、加工の際に発生する蒸散物が放出される際の微弱な力により有機結晶が揺れて加工面が予定どおりにならず、又、有機結晶の表面に液体が付着している場合には、その液体を凍結させないで加工を行うと、液体の移動により効率的な加工ができないことがある。しかし、凍結させて加工を行うことにより、このよ

うな問題を解決することができる。

以上では常温において液体中で安定に存在する有機結晶の例を説明したが、本発明の効果は、そのような特定の有機結晶のみに、あるいは特定の材料保持方法のみに限定されるものではない。

- 5 図 5 に、有機結晶の加工の例を示す。(a) は切断であり、切断部に短パルスレーザ光を照射し、材料の化学結合を切断すると共に蒸散により切断部を除去して切断を行う。切断された有機結晶は、X線回折測定や有機・バイオデバイスなどに使用できる。(b) は除去であり、所定の形状の領域に短パルスレーザ光を照射してその領域部分を蒸散させたり、  
10 その領域の境界に沿って切断を行うことにより、所定部分を除去する。残った有機結晶は、X線回折測定や有機・バイオデバイスなどに使用できる。なお、(b) 以下の図において、(a) と同じハッチングを施した部分は、それぞれ (a) と同じ、有機結晶、短パルスレーザ光照射部を示す。
- 15 (c) は穿孔であり、所定部分に短パルスレーザ光を照射することにより孔開けを行う。孔の開いた有機結晶は、有機・バイオデバイスなどに使用できる。(d) は改質であり、所定部分に短パルスレーザを照射することにより、意図的に照射部分の材料本来の性質を消失させるものである。この有機結晶はX線回折測定や有機・バイオデバイスなどに使用  
20 することができる。

これらの加工を一種類あるいは複数組み合わせて使用することにより得られる加工後の有機結晶の好ましい状態は、有機結晶の使用目的によって様々である。例として、X線回折測定の場合を説明する。X線結晶構造解析では、解析対象となる有機結晶が高品質な単結晶であり、さら  
25 に、その形状としては、結晶の縦、横、高さの長さの比が1に近いことが望ましい。そこで、加工後の好ましい結晶状態としては、まず、変性

および損傷などの無い単結晶であることが挙げられる。次に、その結晶の形状が、立方体あるいはそれに近い形状、円筒形あるいはそれに近い形状、さらには球形あるいはそれに近い形状であることが望ましい。

その他の用途として、X線トポグラフィは回折強度が強い回折面で測定する必要があるが、結晶の自然面とは異なる場合が多い。通常は結晶を傾けて回折面をX線に垂直となるように試料を保持するが、より好ましくは目的の回折面が得られるように結晶を加工することが挙げられる。また、結晶の非線形効果を用いた光の波長変換などでは、ある特定の角度で結晶を切り出して使用することが一般的であり、このような場合にも、所望の方位に沿った加工面を有する形状とすることが好ましい。

ところで、有機結晶である被加工物を加工する場合、短パルスレーザー光が被加工物の何処に照射されているかを確認する必要がある。そこで、光学顕微鏡などによる観察装置と組み合わせて使用することが好ましい。

光学顕微鏡を用いたときの例を図6に示す。本光学系においては、短パルスレーザーシステム11（図1の符号1～4に対応）からの短パルスレーザー光を、集光光学系5を介して所定の箇所に照射する。ステージ7は図1において説明したような機能を有しており、有機結晶8の入った試料容器6がステージ7上に載置されている。照明光源12からの可視光は、反射光13で反射され、試料容器6をケーラー照明する。有機結晶8は、光学顕微鏡の対物レンズ14、接眼レンズ15を介して眼16により目視される。

光学顕微鏡の光軸位置には、十字状のマークが形成されており、光軸位置が目視できるようになっている。そして、光学顕微鏡の焦点位置（合焦位置、すなわち、目視したときピントが合う物面）は固定されている。集光光学系5により集光された短パルスレーザー光は、光学顕微鏡の光軸位置で、かつ光学顕微鏡の焦点位置に集光されるようになっている。よ

って、ステージ 7 上に被加工物を載置し、光学顕微鏡でその像を観察した場合、ピントが合っており、かつ十字マークの中心にある位置に、短パルスレーザシステム 11 からの短パルスレーザ光が集光されるようになっている。なお、短パルスレーザシステム 11、集光光学系 5、及び  
5 光学顕微鏡部の相対位置関係は固定されており、ステージ 7 のみがこれらの固定系に対して相対的に移動可能とされている。

よって、加工を行いたい場所が光学顕微鏡の光軸位置でかつ合焦位置となるようにステージ 7 を移動させながら加工を行うことにより、所望の場所の加工、及び所望の形状の加工を行うことができる。もし、自動  
10 的に加工を行わせたいのであれば、光学顕微鏡に自動焦点調整装置をつけてステージ 7 をその指令により駆動すると共に、ステージ 7 の予め定められた所定部分が光学顕微鏡の光軸になるように、ステージ 7 を駆動するようにすればよい。または、初めに基準となる位置を合わせた後、サーボ機構によりステージ 7 を 2 次元又は 3 次元に駆動するようにして  
15 もよい。

この装置においても、冷却装置である低温ガス噴射装置 C が設けられており、そこから噴出される窒素により試料容器 6 が冷却され、それに伴って有機結晶 8 が低温に冷却される。この状態で、有機結晶 8 を観察しながら加工を行う。

図 7 は、短パルスレーザシステムを光学顕微鏡と組み合わせた他の例を示す図である。この例においては、短パルスレーザ光を、光学顕微鏡の光軸に沿って、有機結晶に照射するようにしている。短パルスレーザシステム 11 から放出された短パルスレーザ光 9 は、集光光学系 5 を通過した後、ビームスプリッタ 17 に入射して反射され、光学顕微鏡の光  
20 軸に沿って有機結晶に照射される。光学顕微鏡そのものは、図 6 に示したものと同一構成であるが、可視光はビームスプリッタ 17 を直進し、

対物レンズ 14、接眼レンズ 15 を介して眼 16 により観察される。短パルスレーザ光の集光位置が、光学顕微鏡の光軸上であって、光学顕微鏡の合焦位置となっている点、短パルスレーザシステム 11、集光光学系 5 と光学顕微鏡との位置関係が固定されたものであることは、図 6 に示したものと同一である。

すなわち、図 6 に示した実施の形態では、短パルスレーザ光は有機結晶を斜めに照射しているのに対し、本実施の形態では、有機結晶を垂直照射している点が異なり、それを実現するためにビームスプリッタ 17 が設けられている。これにより、加工精度が正確になる。その他の、照射位置検出等の機能は図 6 に示したものと同一であるのでその説明を省略する。

図 6 に示した実施の形態では、冷却装置として低温ガス噴射装置 C を使用していたが、図 7 に示す実施の形態においては、冷却装置として冷却容器 C' を使用している。この冷却容器は、その中に冷凍機を有するか、冷凍機と配管でつながっており、その内部を  $-20^{\circ}\text{C}$  以下に冷却するような構造となっている。レーザ光が透過する部分の材質は、石英等の、レーザ光を効率よく透過させる材質で形成されている。この冷却容器 C' の中に試料容器 6 が置かれているので、試料容器 6 が冷却され、それに伴って有機結晶 8 が低温に冷却される。この状態で、有機結晶 8 を観察しながら加工を行う。

又、図 7 に示した構成の変形として、ビームスプリッタ 17 を、対物レンズ 14 と接眼レンズ 15 の中間におき、対物レンズ 14 を集光レンズとして使用し、集光光学系 5 を省略するような構成も考えられる。又、ステージ 7 の真上に短パルスレーザシステム 11、集光光学系 5 を設置して、有機結晶を垂直照射し、ステージ 7 の下方から可視光により被照射物を照明すると共に、光学顕微鏡をステージ 7 の下方に設けるような

構成も考えられる。

図 8 に、試料観測装置である X 線結晶構造解析装置に、有機結晶の加工装置を組み込んだ例を示す。X 線結晶構造解析装置の本体部 2 1 には、ステージ 2 2 が設けられており、その上に測定サンプルである有機結晶 2 3 が載置されている。X 線発生装置 2 4 からの X 線は、スリット 2 5 で絞られた後、有機結晶 2 3 に照射され、照射面で回折された X 線が、検出器 2 6 で検出されて X 線回折パターンが観測される。試料の位置合わせ等のために、試料監視用カメラ 2 7 が設けられている。この X 線結晶構造解析装置においても、測定サンプルである有機結晶 2 3 を冷却するために、冷却装置である低温ガス噴射装置 C が設けられ、これから噴出される低温ガスによって有機結晶 2 3 を低温に冷却してから、冷却状態を維持したまま加工と X 線回折を実施する。

この実施の形態においては、X 線結晶構造解析装置の本体部 2 1 に、短パルスレーザシステム 1 1 からの短パルスレーザ光が、反射ミラー 2 8 を介して集光光学系 5 により集光され、有機結晶 2 3 を照射して、加工を行う。反射ミラー 2 8 は図 1 における照射位置制御機構 4 の機能を、また、ステージ 2 2 は、図 1 におけるステージ 7 の機能を有する。それらの移動により、有機結晶 2 3 を所定の形状に加工する。加工方法は、前述のようなものである。但し、試料の位置合わせは、眼によらず、試料監視用カメラ 2 7 の撮像に基づいて行われる。

有機結晶の X 線結晶構造解析を行う場合、当該結晶は通常図 4 (a) あるいは (b) に示すような測定用の治具に移されて X 線結晶構造解析装置にマウントされる。しかしながら、前述の通り、有機結晶は育成および操作が難しいため、育成当初より存在していた欠陥や損傷などに加え、移管操作時に新たに発生する損傷も加わり、X 線結晶構造解析装置に配置されて冷却された結晶には明らかに劣悪な結晶品質の部位を含む

ことがある。このような場合、結晶品質が高いと思われる部位だけに限定してX線を照射する措置をとることが多いが、損傷の場所によっては対応できないことがある。また、結晶周辺の付着物や結晶保持用の治具は測定精度を低下させる原因となる。

- 5 原理的にもっとも好ましい方法は、X線の通過領域に高品質な単結晶部のみが存在するように冷却状態のまま結晶及び結晶周辺の付着物を加工してから測定を行うことであるが、これまでの加工手法では実現が極めて困難であった。

- 10 しかしながら、本発明によるレーザを用いた加工手法は、機械的な接触を、また、常温と低温間の温度サイクルを必要としない加工を提供するものであり、本発明を適用することにより、図4(a)および(b)中に配置された冷却状態の結晶をその場で容易に加工することが可能である。加工の前後において、その場で、有機結晶23にX線発生装置24からX線が照射されることによって、X線回折パターンを検出すること  
15 ができる。もし、加工状態が不十分で、良好なX線回折パターンが得られなかった場合には、すぐその場で、冷却状態のまま再び有機結晶の再加工を行うことができる。

#### (実施例1)

- 20 本発明による加工方法の基本的な特性を調べるために、図1に示すような装置を使用して、波長193nmの紫外短パルスレーザ光をタンパク質であるホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ(P E P C)の単結晶に照射した。それにより、結晶を2つに切断した。

- 25 育成したP E P C結晶を図4(a)に示すようにループで掬って、表面張力により保持した。この状態で、P E P C結晶、結晶を支えている溶液、ループに窒素を用いた低温ガスを噴射してこれらを低温に冷却し

た。加工前の結晶の写真を図 9 (a) に、その模式図を図 9 (b) に示す。

低温ガスを噴射し続けた状態で、繰り返し周波数 3.4kHz、パルス幅約 1ns、スポット径 20  $\mu$ m、エネルギー密度 50mJ/cm<sup>2</sup> のレーザー光を、  
5 0.5mm/sec でスポットを移動させながら約 100 万ショット照射して、凍結した P E P C 結晶、溶液と共にナイロン（登録商標）製のループを縦に半分に切断した。切断後の写真を図 9 (c) に示す。P E P C 結晶がきれいに切断されていることが分かる。

同様の装置構成と手法により、タンパク質であるヒトリゾチームの単  
10 結晶を、低温に冷却した状態で切断できることも確かめられた。

（実施例 2）

図 1 に示すような装置を使用して、波長 193nm の紫外短パルスレーザー光を膜タンパク質の単結晶（A c r B 結晶）に照射した。それにより、結晶を 2 つに切断した。

15 育成した A c r B 結晶を図 4 (a) に示すようにループで掬って、表面張力により保持した。この状態で、A c r B 結晶、結晶を支えている溶液、ループに窒素を用いた低温ガスを噴射してこれらを低温に冷却した。加工前の結晶の写真を図 10 (a) に、その模式図を図 10 (b) に示す。

20 低温ガスを噴射し続けた状態で、繰り返し周波数 3.4kHz、パルス幅約 1ns、スポット径 20  $\mu$ m、エネルギー密度 50mJ/cm<sup>2</sup> のレーザー光を、0.5mm/sec でスポットを移動させながら約 100 万ショット照射して、凍結した A c r B 結晶、溶液と共にナイロン（登録商標）製のループを縦に半分に切断した。切断後の写真を図 10 (c) に示す。A c r B 結晶  
25 がきれいに切断されていることが分かる。レーザー加工前とレーザー加工後の A c r B 結晶において、有効回折分解能と格子定数の値に変化はなか



った。

(実施例 3)

図 8 に示すような装置を使用して、波長 193nm の紫外短パルスレーザ光照射によりタンパク質単結晶（卵白リゾチーム結晶）を加工する前後で、X 線回折パターンの測定を行い、得られるデータを比較した。X 線回折パターンの測定には、X 線発生器として理学電機社製 ultraX18（電圧 50kV、電流 100mA）、検出器として RAXIS IV++を用いた。各測定において、結晶と検出器の距離は 150mm、検出角度  $2^\circ$ 、測定時間 10 分/ $2^\circ$ 、測定角度の範囲は  $20^\circ$  とした。

10 育成した卵白リゾチーム結晶を図 4（a）に示すようにループで掬って、表面張力により保持した。この状態で、卵白リゾチーム結晶、結晶を支えている溶液、ループに窒素を用いた低温ガスを噴射してこれらを低温に冷却し、X 線結晶構造解析装置にセットした。加工前の結晶の写真を図 11（a）に、その模式図を図 11（b）に示す。

15 未加工の結晶の X 線回折パターン測定後に、繰り返し周波数 3.4kHz、パルス幅約 1ns、スポット径  $20\mu\text{m}$ 、エネルギー密度  $50\text{mJ}/\text{cm}^2$  のレーザ光を、スポット位置を円形状に移動させながら、かつ結晶がセットされている回転ステージを回転させることにより、合計約 500 万ショットのレーザ光パルスで結晶、結晶周辺の凍結した溶液、ループに照射して、  
20 結晶を直径約  $300\mu\text{m}$  の球形状に加工した。加工後の写真を図 11（c）に示す。損傷を与えることなく卵白リゾチーム結晶が球形状に加工されていることが分かる。このような加工形状は、常温下においても機械的な加工手法では達成が極めて困難であった。この状態で、上記未加工の結晶の測定と同様の条件で X 線回折パターンの測定を行った。

25 さらに、この球形状の結晶に対して、再度繰り返し周波数 3.4kHz、パルス幅約 1ns、スポット径  $20\mu\text{m}$ 、エネルギー密度  $50\text{mJ}/\text{cm}^2$  のレー

ザ光を約 100 万パルス照射することにより追加工を行い、結晶を直径約 150  $\mu\text{m}$  の球形状に整形した。加工後の写真を図 1 1 (d) に示す。この追加工後の結晶についても、同様の条件で X 線回折パターンの測定を行った。

- 5 上記の一連のレーザ加工と X 線回折パターン測定は、全て窒素を用いた低温ガスを卵白リゾチーム結晶に噴射し続けた状態で行った。

図 1 1 (a)、(b)、(c) の 3 種類の状態についての X 線回折パターンの測定結果をまとめたものを表 1 に示す。I/sigma は、結晶のサイズに依存するため、(a)、(b)、(c) の順に値が小さくなっているが、回  
10 折分解能、格子定数、モザイシティ、データの完全性、Rmerge については大きな値の変化はなかった。これらより、レーザ加工による結晶への重大な損傷は無いことが実証された。(実施例 4)

図 1 に示すような装置を使用して、波長 193nm の紫外短パルスレーザ光を有機低分子であるジメチルアミノスチルバゾリウムトシレート  
15 (DAST) の単結晶に照射した。それにより、結晶を 2 つに切断した。

育成した DAST 結晶 (3.0×2.8×0.5 mm) に低温ガスを噴射してこれらを低温に冷却した。低温ガスを噴射し続けた状態で、繰り返し周波数 3.4kHz、パルス幅約 1ns、スポット径 20  $\mu\text{m}$ 、エネルギー密度 200mJ/cm<sup>2</sup> のレーザ光を、0.5mm/sec でスポットを移動させながら約 600 万ショ  
20 ット照射して、凍結した DAST 結晶を半分に切断した。切断した結晶において、未照射部に重大な損傷は観測されなかった。(実施例 5)

図 1 に示すような装置を使用して、波長 193nm の紫外短パルスレーザ光を有機超分子錯体の一種の単結晶(構造未解明のために名称未決定)に照射した。それにより、結晶を 2 つに切断した。

25 育成した有機超分子錯体結晶 (0.1×0.1×0.4mm) を図 4 (a) に示すようにループで掬って、表面張力により保持した。この状態で、結晶、

結晶を支えている溶液、ループに窒素を用いた低温ガスを噴射してこれらを低温に冷却した。

低温ガスを噴射し続けた状態で、繰り返し周波数 3.4kHz、パルス幅約 1ns、スポット径 20  $\mu$ m、エネルギー密度 50mJ/cm<sup>2</sup> のレーザ光を、  
5 0.5mm/sec でスポットを移動させながら約 100 万ショット照射して、凍結した結晶、溶液と共にナイロン（登録商標）製のループを縦に半分に切断した。切断した結晶において、未照射部に重大な損傷は観測されなかった。

表1 :加工前後におけるニワトリ卵白リゾチーム結晶のX線回折パターンの測定結果

	(a)	(b)	(c)
回折分解能 (Å)	1.9	1.9	1.9
格子定数 (Å)	a=77.39 c=37.50	a=77.39 c=37.50	a=77.41 c=37.53
モザイシティ	0.356	0.313	0.271
データの完全性 (%)	68.4	69.4	70.3
Rmerge (%)	4.2	3.1	3.3
I/sigma	30.1	27.6	20.1

## 請 求 の 範 囲

1. 有機結晶を、短パルスレーザ光の照射により加工する方法であって、  
前記有機結晶の被加工部分を低温に冷却した状態で加工を行うことを特  
5 徴とする有機結晶の加工方法。
2. 有機結晶を、短パルスレーザ光の照射により加工する方法であって、  
前記有機結晶とそれを保持する物質の被加工部分とを低温に冷却した状  
態で加工を行うことを特徴とする有機結晶の加工方法。
3. 前記低温に冷却した状態が、0℃以下であることを特徴とする請求  
10 の範囲第1項又は第2項に記載の有機結晶の加工方法。
4. 前記有機結晶の被加工部分、又は前記有機結晶とそれを保持する物  
質の被加工部分とを低温状態に維持する方法が、前記低温状態を維持さ  
せる部分を含む部分に、直接又は間接的に低温ガスを吹き付ける方法で  
あることを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項に記載の有機結晶の  
15 加工方法。
5. 前記低温ガスが、窒素ガスあるいはヘリウムガスのいずれかである  
ことを特徴とする請求の範囲第3項に記載の有機結晶の加工方法。
6. 前記有機結晶が、有機低分子、有機超分子錯体、樹脂、タンパク質、  
糖類、脂質、および核酸のうち、少なくとも一つの結晶であることを特  
20 徴とする請求の範囲第1項又は第2項に記載の有機結晶の加工方法。
7. 加工形態が、前記有機結晶、又は前記有機結晶とそれを保持する物  
質の表面からの加工であることを特徴とする請求の範囲第1項又は第2  
項に記載の有機結晶の加工方法。
8. 前記短パルスレーザ光の波長が前記有機結晶の短波長側の吸収端よ  
25 りも短いことを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項に記載の有機結  
晶の加工方法。

9. 前記短パルスレーザ光の波長が 400nm 以下であることを特徴とする請求の範囲第 1 項又は第 2 項に記載の有機結晶の加工方法。

10. 前記短パルスレーザ光のパルス幅が 100ns 以下であることを特徴とする請求の範囲第 1 項又は第 2 項に記載の有機結晶の加工方法。

5 11. 前記短パルスレーザ光の 1 パルス当たりのエネルギー密度が  $1\text{mJ}/\text{cm}^2$  以上であることを特徴とする請求の範囲第 1 項又は第 2 項に記載の有機結晶の加工方法。

12. 有機結晶を加工する有機結晶の加工装置であって、短パルスレーザと、前記短パルスレーザから放出される短パルスレーザ光を、被加工物である有機結晶に導き、当該有機結晶の被加工場所に照射させる光学系と、前記光学系と前記有機結晶の相対位置を変化させる機構と、前記被加工物を低温に冷却する手段とを有することを特徴とする有機結晶の加工装置。

13. 前記被加工物を低温状態に維持する手段が、前記有機結晶の被加工位置において、前記有機結晶又はその保持容器に低温ガスを吹き付ける手段であることを特徴とする請求の範囲第 12 項に記載の有機結晶の加工装置。

14. 前記被加工物を低温状態に維持する手段が、前記有機結晶の被加工位置において、前記有機結晶又はその保持容器を収納する冷却容器であることを特徴とする請求の範囲第 12 項に記載の有機結晶の加工装置。

15. 前記短パルスレーザ光が照射される位置を、前記有機結晶と同時に観測する観測装置、又は測定する測定装置を有することを特徴とする請求の範囲第 12 項に記載の有機結晶の加工装置。

16. 前記観測装置、又は測定装置が可視光を用いた光学的観測装置又は光学的測定装置であり、これら観測装置、測定装置は、前記光学系と機械的に固定された関係にあり、前記観測装置、測定装置の基準点と、

前記短パルスレーザ光が照射される位置が一致しており、前記観測装置、測定装置の基準点位置を観測又は測定することにより、間接的に、前記短パルスレーザ光が照射される位置を観測又は測定する機能を有することを特徴とする請求の範囲第 15 項に記載の有機結晶の加工装置。

- 5 17. 請求の範囲第 12 項に記載の有機結晶の加工装置が組み込まれていることを特徴とする有機結晶の観測装置。

18. 観測装置が X 線結晶構造解析装置であることを特徴とする請求の範囲第 17 項に記載の有機結晶の観測装置。

1/10

図 1

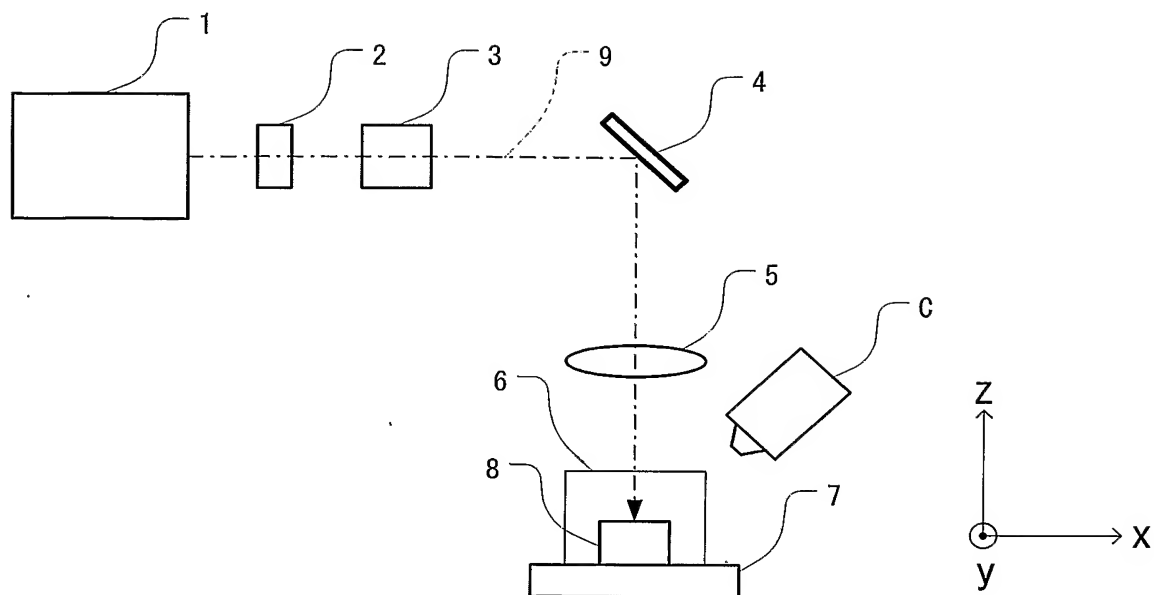


図 2

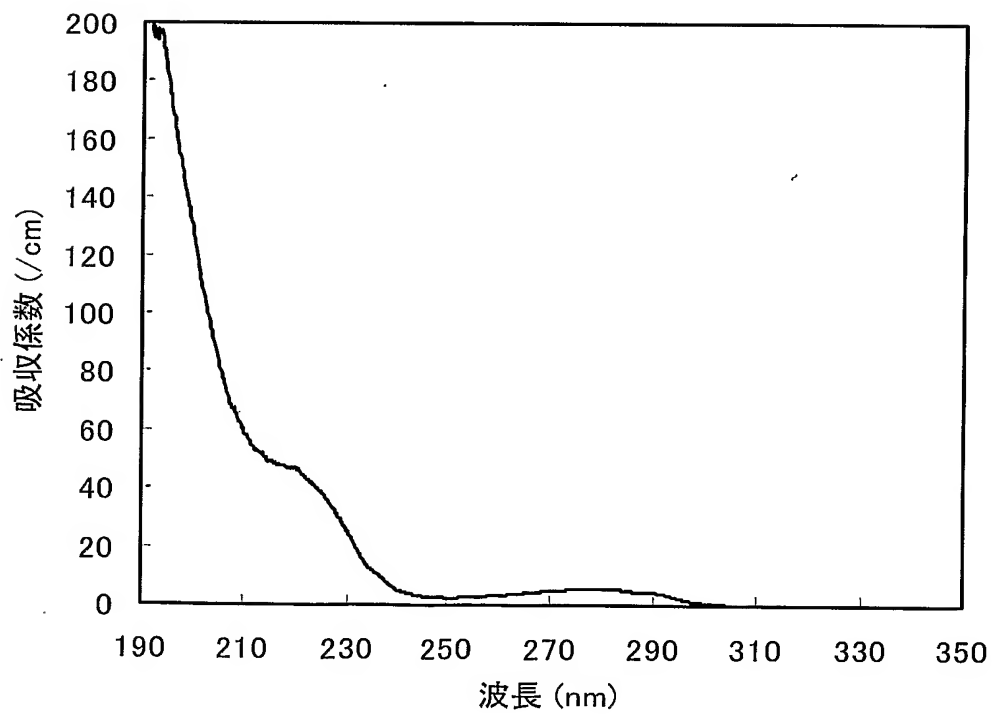
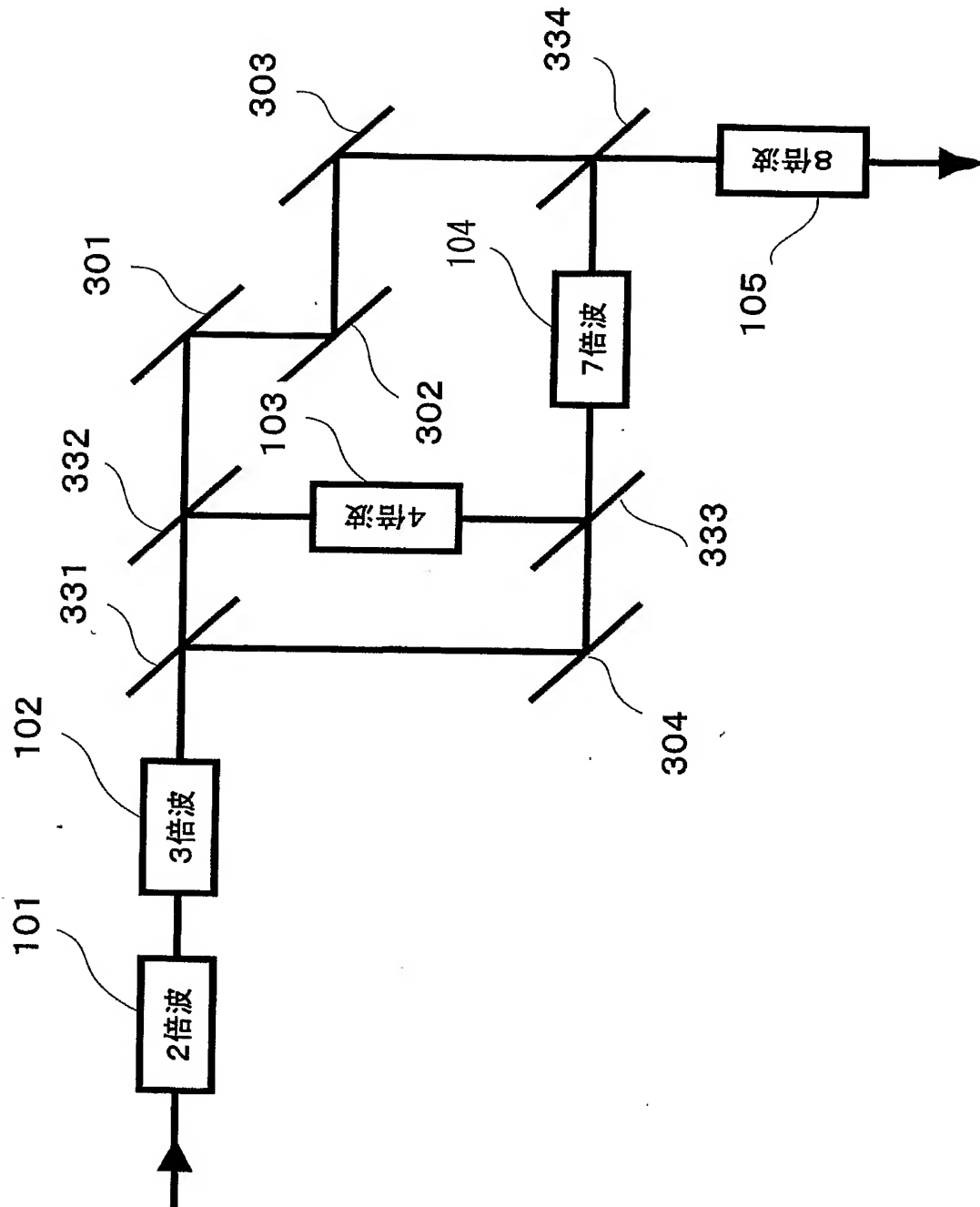


図 3





3/10

図 4

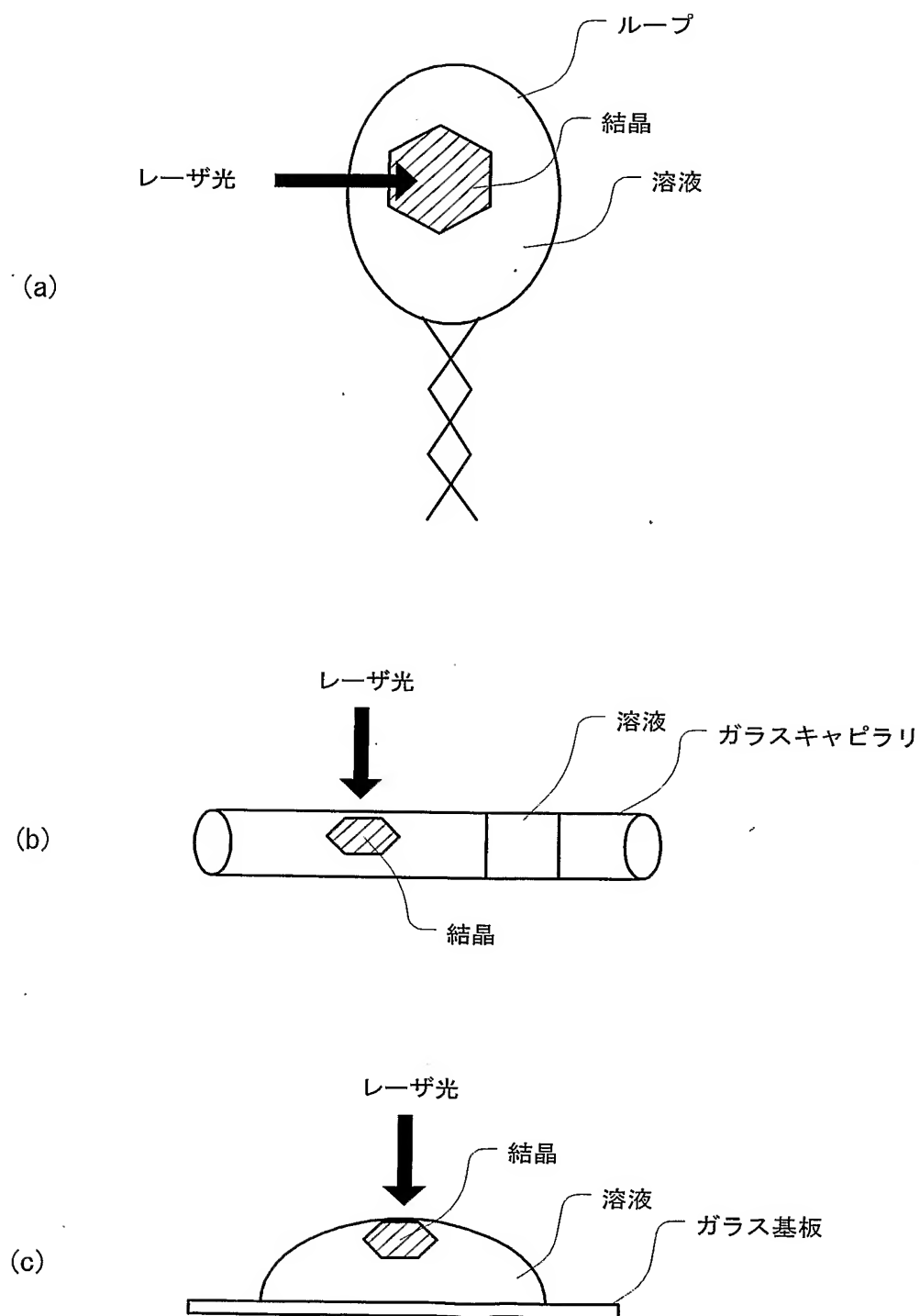


図 5

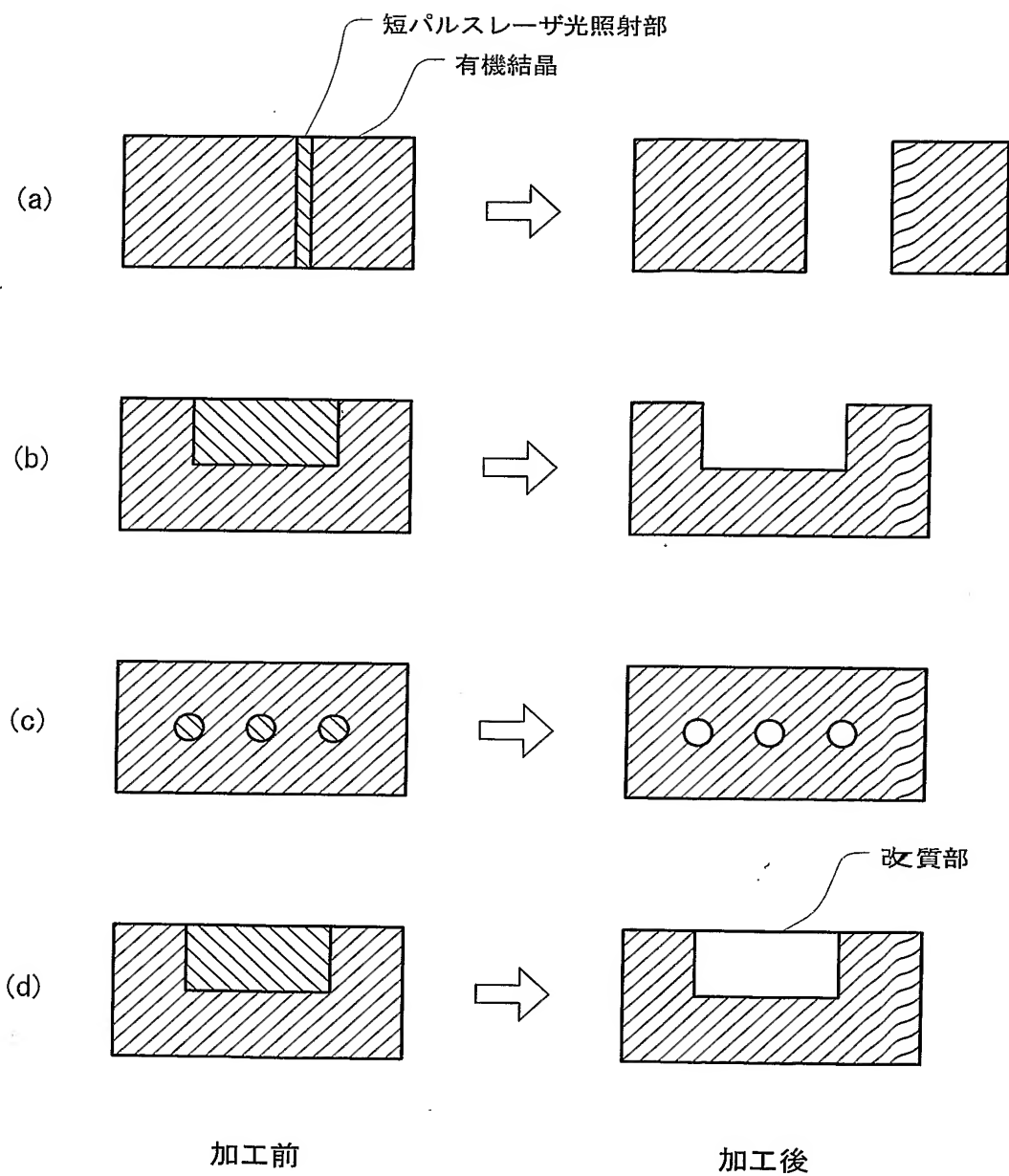


図 6

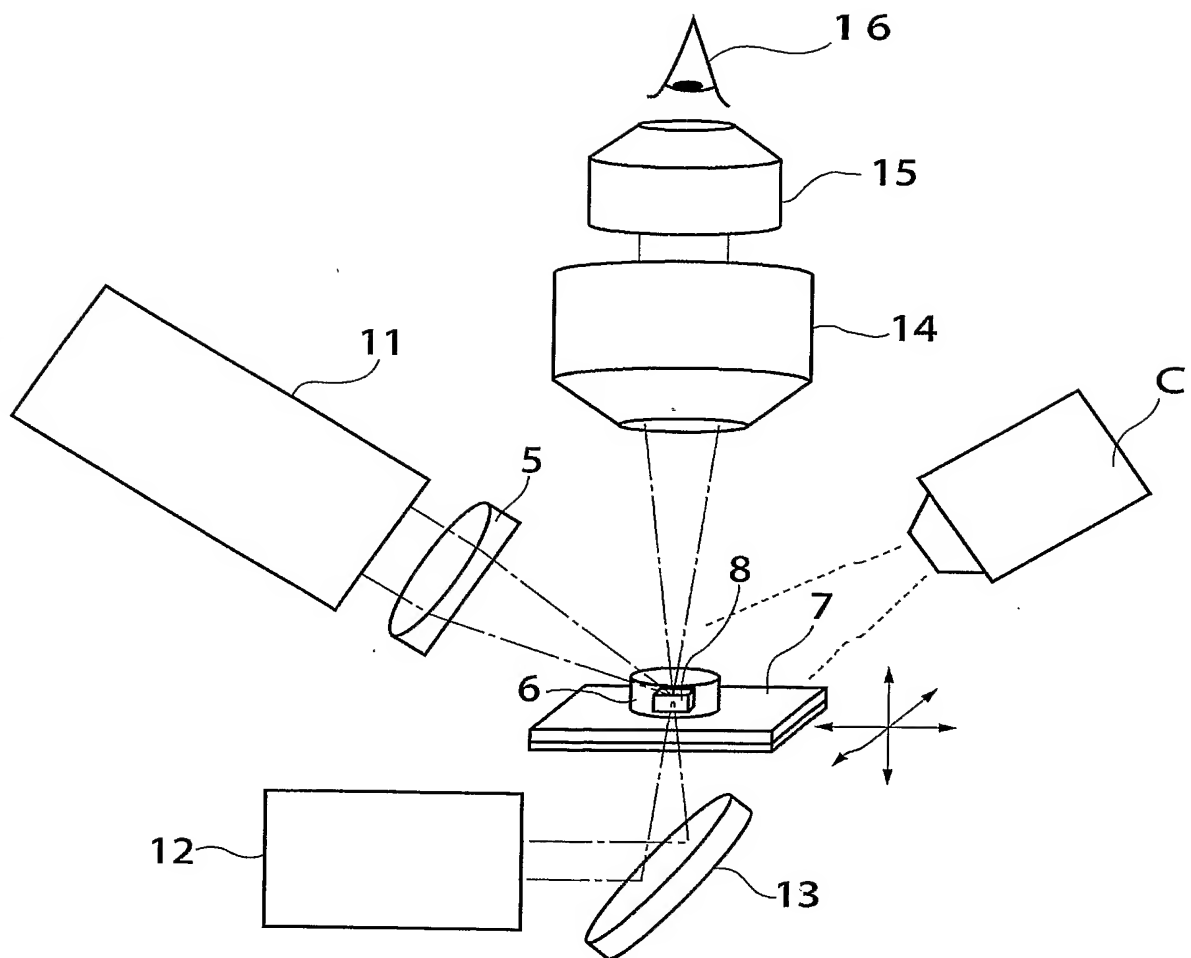


図 7

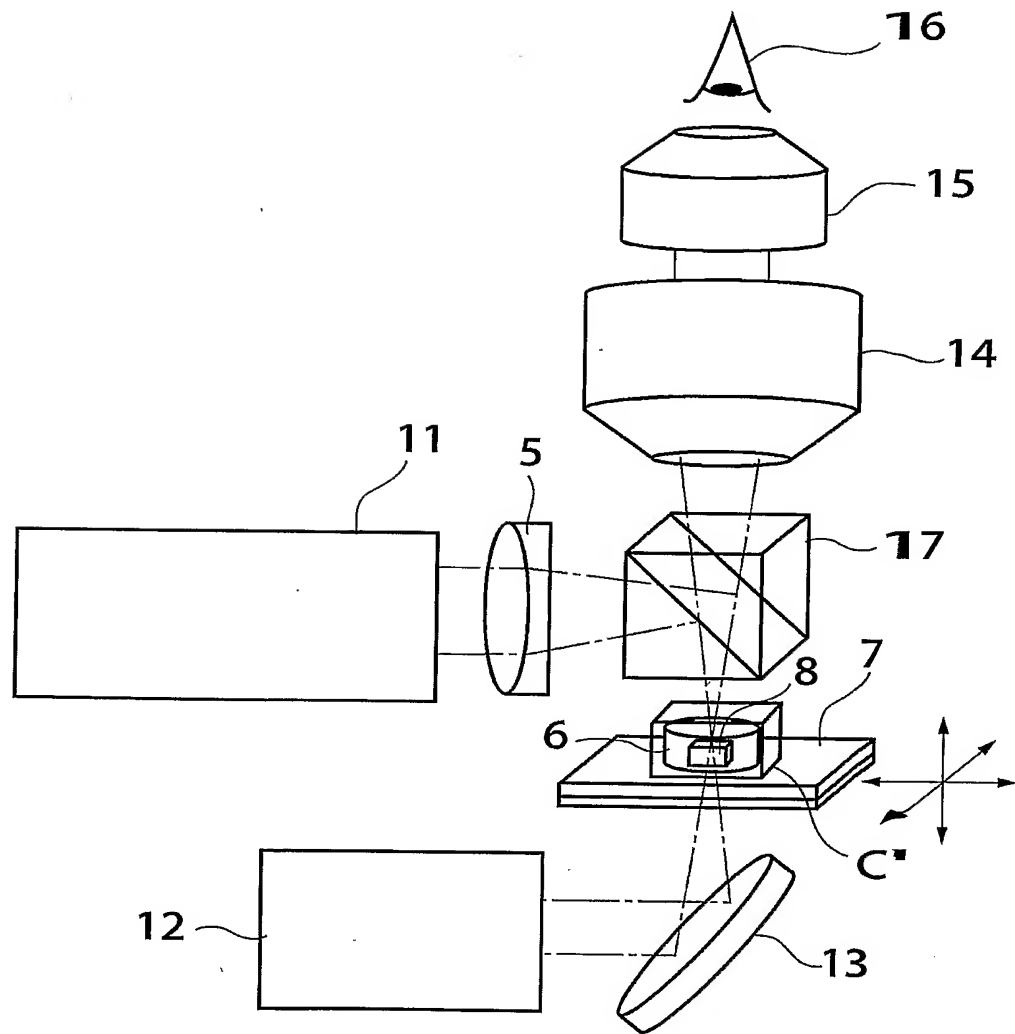


図 8

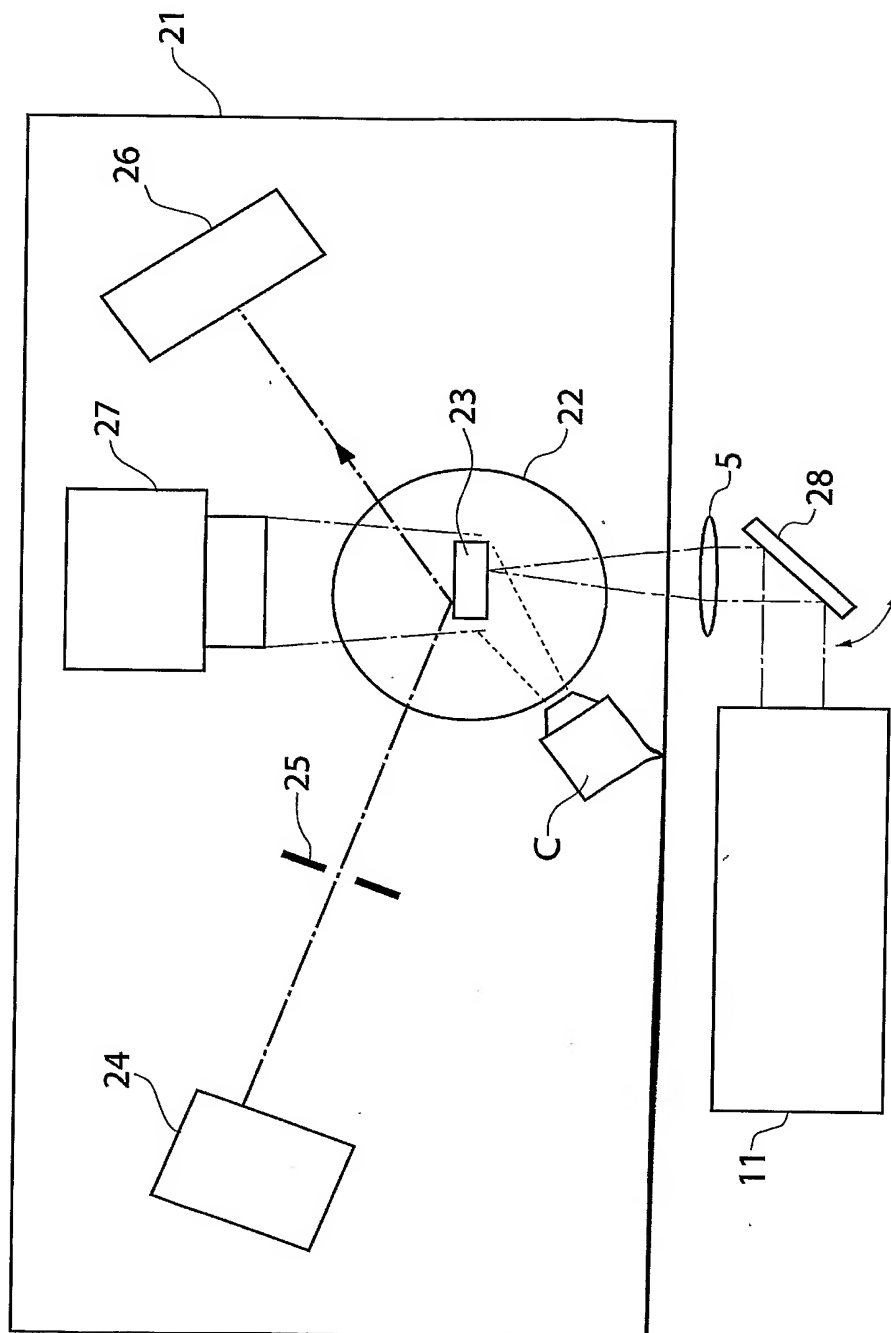


図 9

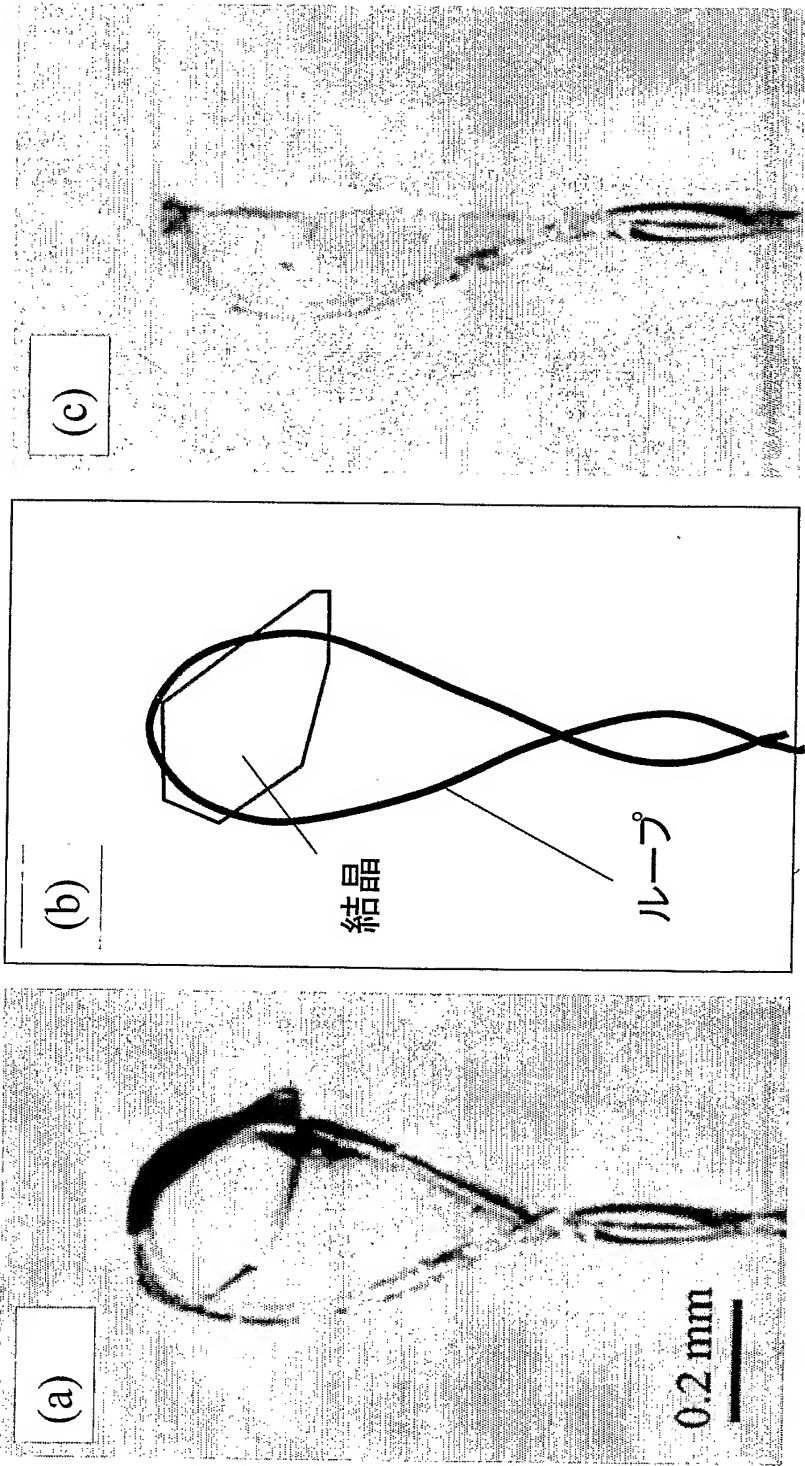


図 10

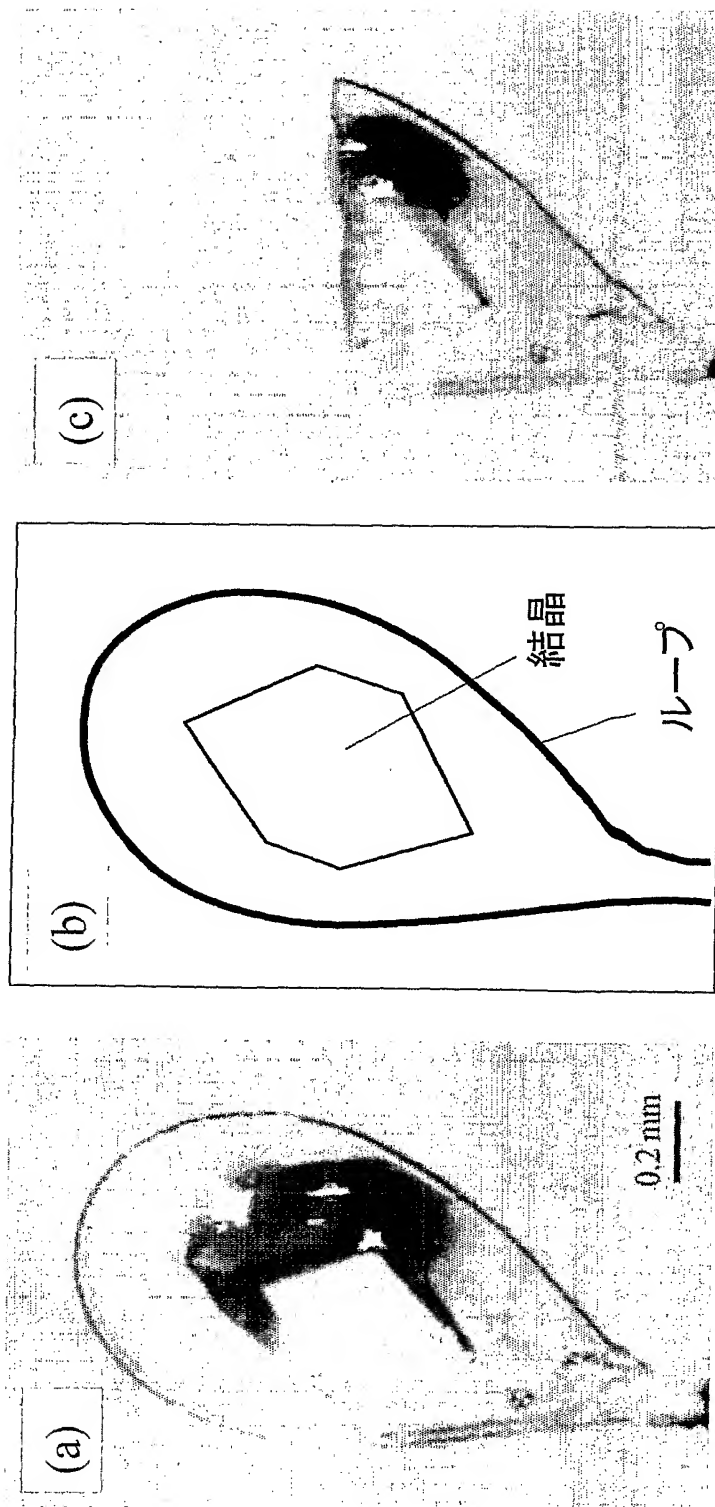
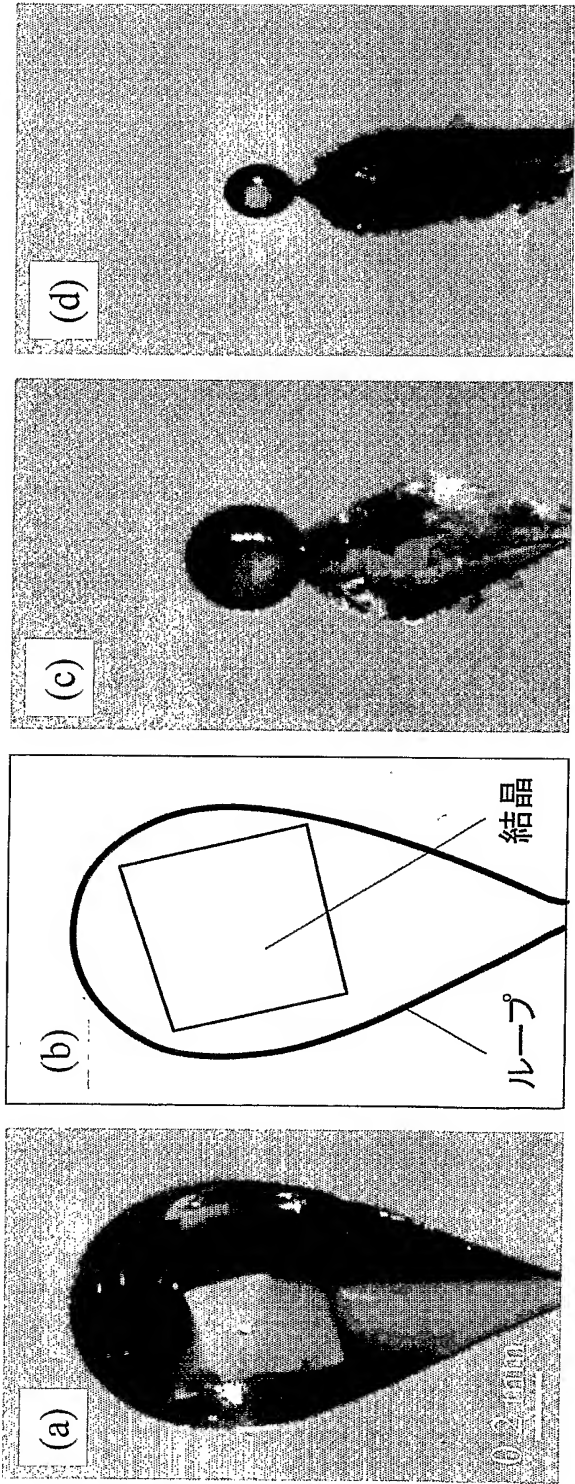


図 1 1





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006695

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> B23K26/12, C07D213/84, G01N23/20, G01N1/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> B23K26/12, G01N23/20, G01N1/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Hiroaki ADACHI, Masashi YOSHIMURA, Yusuke MORI, Takatomo SASAKI, "Yuki Tanpakushitsu ni Okeru Atarashii Laser Oyo", Digest of technical papers, Annual Meeting of the Laser Society of Japan, Dai 24 Kai, 29 January, 2004 (29.01.04), '4. Technique for laser processing of protein crystals'	1-18
Y	JP 57-118882 A (Hitachi, Ltd.), 23 July, 1982 (23.07.82), Claims; page 1, lower right column, line 14 to page 2, upper right column, line 9; Figs. 2 to 3 (Family: none)	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June, 2005 (23.06.05)

Date of mailing of the international search report

12 July, 2005 (12.07.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006695

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 63-5892 A (Kabushiki Kaisha Sanoyasu), 11 January, 1988 (11.01.88), Claims; page 2, lower left column, line 1 to page 2, lower right column, line 17 (Family: none)	1-18
<u>Y</u> A	JP 2003-71828 A (Japan Science and Technology Corp.), 12 March, 2003 (12.03.03), Claims; Par. Nos. [0009] to [0011]; Fig. 1 (Family: none)	<u>15-17</u> 1-14, 18
<u>Y</u> A	JP 8-43325 A (Ricoh Co., Ltd.), 16 February, 1996 (16.02.96), Par. Nos. [0001] to [0002], [0007]; Figs. 1 to 3 (Family: none)	<u>17-18</u> 1-16
A	Hiroaki ADACHI, Yoichiro HOSOSKAWA, Hiroshi MASUHARA, Masashi YOSHIMURA, Yusuke MORI, Takatomo SASAKI, "Tan-Puls Laser o Mochiita Tanpakushitsu no Kesshoka", The Review of Laser Engineering, 15 February, 2004 (15.02.04)	1-18
A	Fumi TSUNESADA, Hiroaki ADACHI, Yoichiro HOSOKAWA, Hiroshi MASUHARA, Masashi YOSHIMURA, Yusuke MORI, Takatomo SASAKI, "Shuko Femto-Byo Laser Beam o Mochiita Kesshokaku Seisei no Seigyo (1)", Dai 50 Kai Oyo Butsurigaku Kankei Rengo Koenkai Koen Yokoshu, No.3, 27 March, 2003 (27.03.03), P.1427	1-18
P,A	WO 2005/026238 A1 (Nikon Corp.), 24 May, 2005 (24.03.05), Full text; all drawings (Family: none)	1-18

<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int.Cl. <sup>7</sup> B23K26/12, C07D213/84, G01N23/20, G01N1/28																			
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>7</sup> B23K26/12, G01N23/20, G01N1/28																			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">日本国実用新案公報</td> <td style="width: 30%;">1922-1996年</td> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2005年</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005年</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年			日本国公開実用新案公報	1971-2005年			日本国実用新案登録公報	1996-2005年			日本国登録実用新案公報	1994-2005年		
日本国実用新案公報	1922-1996年																		
日本国公開実用新案公報	1971-2005年																		
日本国実用新案登録公報	1996-2005年																		
日本国登録実用新案公報	1994-2005年																		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)																			
<b>C. 関連すると認められる文献</b>																			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号																	
Y	安達宏昭・吉村政志・森 勇介・佐々木隆友, 有機・タンパク質における新しいレーザー応用, レーザー学会学術講演会第24回年次大会講演予稿集, 2004.01.29, 「4. タンパク質結晶のレーザー加工技術」	1-18																	
Y	JP 57-118882 A(株式会社日立製作所)1982.07.23, 特許請求の範囲, 第1頁右下欄第14行-第2頁右上欄第9行, 第2-3図 (ファミリーなし)	1-18																	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <span style="margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</span>																			
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           * 引用文献のカテゴリー            「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの            「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの            「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)            「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献            「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           の日の後に公表された文献            「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの            「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの            「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの            「&amp;」同一パテントファミリー文献         </td> </tr> </table>				* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献														
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献																		
国際調査を完了した日 <div style="text-align: center;">23.06.2005</div>		国際調査報告の発送日 <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">12.7.2005</div>																	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 70%; border: none;">           特許庁審査官 (権限のある職員)  <div style="text-align: center;">加藤 昌人</div>           電話番号 03-3581-1101 内線 3364         </td> <td style="width: 30%; border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">           3 P    9 2 5 7         </td> </tr> </table>		特許庁審査官 (権限のある職員) <div style="text-align: center;">加藤 昌人</div> 電話番号 03-3581-1101 内線 3364	3 P    9 2 5 7														
特許庁審査官 (権限のある職員) <div style="text-align: center;">加藤 昌人</div> 電話番号 03-3581-1101 内線 3364	3 P    9 2 5 7																		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するとき、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 63-5892 A(株式会社サノヤス)1988. 1. 11, 特許請求の範囲, 第2頁 左下欄第1行-第2頁右下欄第17行(ファミリーなし)	1-18
<u>Y</u> A	JP 2003-71828 A(科学技術振興事業団)2003. 03. 12, 特許請求の範囲, 段落【0009】 - 【0011】, 第1図(ファミリーなし)	<u>15-17</u> 1-14, 18
<u>Y</u> A	JP 8-43325 A(株式会社リコー)1996. 02. 16, 段落【0001】 - 【0002】, 【0007】, 第1-3図 (ファミリーなし)	<u>17-18</u> 1-16
A	安達宏昭・細川陽一郎・増原 宏・吉村政志・森 勇介・佐々木隆 友, 短パルスレーザーを用いた蛋白質の結晶化, レーザー研究, 2004. 02. 15	1-18
A	常定扶美・安達宏昭・細川陽一郎・増原 宏・吉村政志・森 勇介・ 佐々木隆友, 集光フェムト秒レーザービームを用いた結晶核生成の制 御(1), 第50回応用物理学関係連合講演会講演予稿集 No. 3, 2003. 03. 27, P. 1427	1-18
P, A	WO 2005/026238 A1(株式会社ニコン)2005. 03. 24, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-18